

Docteur Jean DESBORDES

Ancien Externe et Externe en premier des Hôpitaux de Lille

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-André

— (Service du Professeur GERNEZ-RIEUX) —



663

Traitement des Infections Pulmonaires par les Sulfamides

A propos de quelques cas personnels
traités par le 693

Travail de la Clinique du Professeur G. CARRIÈRE
Hôpital de la Charité de Lille



LE HAVRE

Journal *Le Petit Havre*

— 35, rue Fontenelle —

1940



Digitized by the Internet Archive
in 2026

**Traitement
des Infections Pulmonaires
par les Sulfamides**

Docteur Jean DESBORDES

Ancien Externe et Externe en premier des Hôpitaux de Lille

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-André

— (Service du Professeur GERNEZ-RIEUX) —



Traitement des Infections Pulmonaires par les Sulfamides

A propos de quelques cas personnels
traités par le 693

Travail de la Clinique du Professeur G. CARRIÈRE
Hôpital de la Charité de Lille



LE HAVRE

Journal **Le Petit Havre**

— 35, rue Fontenelle —

1940



A MA MÈRE.

A la Mémoire de mon Cher Oncle

le Docteur FERNAND DUBOIS

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

ANCIEN INTERNE DE L'HÔPITAL DE SAINT-GERMAIN-EN-LAYE

ACCOUCHEUR DES HÔPITAUX DU HAVRE

MÉDECIN-CHEF DE LA MAISON MATERNELLE

CHEF DU SERVICE SANITAIRE DE LA DÉFENSE PASSIVE

dont l'affection paternelle a protégé ma jeunesse, et dont les conseils m'ont toujours été si précieux.

Il me laisse l'exemple d'une haute probité, d'une conscience professionnelle sans égale, d'un dévouement sans bornes.

Sa vie, trop courte hélas ! montre à tous la route de l'Honneur par la pratique des plus hautes vertus chrétiennes.

AVANT-PROPOS

Le but de ce travail n'est pas de présenter une revue générale des travaux concernant l'emploi des dérivés sulfamidés dans les infections pulmonaires, ni même une mise au point de la question. Nous nous proposons simplement de publier les résultats que nous avons obtenus nous-même dans un certain nombre de cas, par l'emploi du dérivé sulfamidé qui semble jouir, à l'heure actuelle, de la plus grande faveur du public médical à savoir l'α (para-amino-benzène sulfamido pyridine) ou 693, préparé par la S.P.E.C.I.A., sous le nom de DAGÉNAN.

Après un bref aperçu historique des essais chimiothérapiques effectués dans les infections pulmonaires avant les sulfamidés, nous concentrerons notre étude sur le 693,

*sa nature chimique,
son expérimentation,
ses résultats antérieurs,
sa posologie,
ses accidents.*

Puis, après l'énumération des observations résumées d'un certain nombre de nos cas personnels, nous en discuterons la portée. Nous ferons suivre cet exposé d'une bibliographie récente des travaux parus sur la question.

PREMIÈRE PARTIE

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

La chimiothérapie des infections du parenchyme pulmonaire, à l'instar de celle des maladies infectieuses en général, n'existait pratiquement pas avant 1935.

« Aux maladies microbiennes, en effet, on ne pouvait opposer aucun antiseptique chimique qui fut actif sans être toxique. »

Les sels d'or avaient pourtant fait l'objet d'un certain nombre d'essais. Des broncho-pneumonies, des pleurésies purulentes, où dominaient le streptocoque et le pneumocoque, avaient été traitées par des sels organiques d'or, dont l'activité était certaine dans les infections expérimentales. Mais leur toxicité en interdisait bientôt l'emploi.

Le violet de gentiane, après être tombé dans l'oubli, connut un regain d'actualité avec le traitement par voie veineuse des staphylococcies et des abcès du poumon.

Les composés arsenicaux firent l'objet de nombreux essais qui aboutirent trop souvent à des échecs.

Certains dérivés de la *cupréine* avaient été préconisés encore pour leurs propriétés antipneumococciques, mais leurs résultats inconstants ne permirent pas de leur attribuer une action spécifique.

Les métaux colloïdaux pourtant, semblent encore jouir, à l'heure actuelle, d'une certaine vogue sans qu'on puisse leur accorder une importance prédominante.

Pourtant, en 1935, la découverte par Domagk d'un colorant azoïque diaminé bouleversa les notions que l'on avait de la chimiothérapie anti-infectieuse. Un fait nouveau apparaissait ; les colorants azoïques guérissaient constamment les infections expérimentales virulentes de la souris, et ceci, *à des doses très inférieures aux doses toxiques*. Ce rapport entre la dose curative et la dose toxique $\frac{C}{T}$ appelé coefficient chimiothérapique de ces corps, était très faible, ce qui représentait une découverte très favorable à l'essor de la chimiothérapie.

Depuis lors, les recherches se sont multipliées et la découverte de la para-amino-benzène sulfamide fut une des plus belles acquisitions de la thérapeutique moderne.

Son action remarquable sur certains cocci tels que le streptocoque et le staphylocoque, de même que sur certains diplocoques tels que le méningocoque et le gonocoque, suscita de fructueux essais contre les infections pulmonaires où domine le pneumocoque.

La porte était dès lors largement ouverte pour la chimiothérapie pulmonaire proprement dite et le 1162 F fut le chef de file de toute une série de dérivés plus ou moins actifs et dont le plus répandu aujourd'hui, le 693, fait l'objet de cette étude.

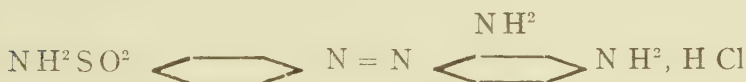
CHAPITRE II

CHIMIE du PRODUIT

Le DAGÉNAN a été découvert par Ewins et Phillip.

Le chapitre qui précède a montré rapidement par quels intermédiaires étaient passés les chercheurs pour aboutir à cette découverte, dans le but d'améliorer l'effet thérapeutique, de diminuer la toxicité du produit et de réduire le coefficient chimiothérapique dont il a été parlé. La complexité croissante de la question oblige à rappeler très vite du point de vue chimique, les diverses étapes suivies par les auteurs. On comprendra mieux dès lors les raisons de l'efficacité du produit.

Les dérivés azoïques dont nous parlions plus haut et qui avaient été découverts par Domagk, étaient des matières colorantes caractérisées par la présence dans leur formule du symbole — N = N — . Le chlorhydrate de sulfamido-chrysoïdine de Domagk répond par exemple à la formule :



D'après la plupart des auteurs, son coefficient chimiothérapique était d'environ $\frac{C}{T} = \frac{1}{4}$

Peu après, M. Fourneau fut amené à penser que l'action thérapeutique était indépendante de l'action colorante et la rapporta à la p.-amino-benzène sulfamide dont la formule est



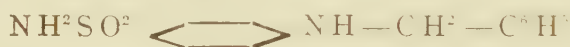
et dont la formation à partir du dérivé azoïque s'explique aisément.

Ce corps a servi de point de départ à la préparation de nombreux dérivés.

Grosse amélioration : son coefficient chimiothérapique est devenu cette fois $\frac{C}{T} = \frac{1}{8}$

Mais on s'aperçut que la toxicité de ce corps pouvait encore être diminuée sans amenuiser, au contraire, son pouvoir bactéricide. Il suffisait pour cela de remplacer la fonction amine libre ou plutôt de lui accrocher diverses chaînes carbonées.

C'est ainsi qu'on obtint la septazine ou benzyl amino-benzène sulfamide dont la formule est



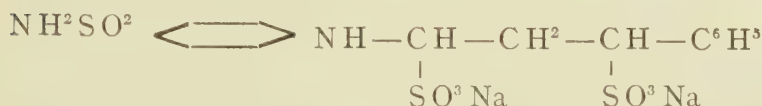
Elle est formée par hydrogénation catalytique en présence de nickel ou de platine de la base de Schiff, provenant de l'action de l'aldéhyde benzoïque sur le 1162 F (I)

Ou par l'action du chlorure de benzyle sur ce même corps (II) (R. FABRE, *Journal de Pharmacie et de Chimie*)¹. Le coefficient $\frac{C}{T}$ est inférieur à $\frac{1}{40}$ tandis qu'il était de $\frac{1}{8}$ avant benzylation. Son activité est égale à celle de l'animo-benzène sulfamide ; la septazine agit par libération dans l'organisme de ce dernier composé qui est, comme dans le cas des azoïques, le noyau véritablement utile.

Nous passerons très vite sur l'insolubilité de ce corps

(1). Nous devons ces renseignements à l'amabilité de M. POTÉ, Docteur en pharmacie, Pharmacien de l'Hôpital Général, et du Docteur VINCENT, médecin-chef du Laboratoire de Bactériologie des Hôpitaux du Havre. Qu'ils veuillent bien trouver ici l'expression de notre reconnaissance.

à laquelle on a remédié en préparant la soluseptazine qui répond à la formule



Son rapport chimiothérapique est compris entre 1/14 et 1/19 ce qui est une marge de sécurité assez élevée.

Pourtant, ce corps n'agissait d'une façon intéressante que sur le streptocoque, le colibacille et le gonocoque.

On s'aperçut alors que les recherches avaient été poursuivies sur les modifications de l'amine libre, en position para dans le noyau du 1162F. Il restait la fonction sulfamide (SO^2NH^2) encore inattaquée.

M. Buttle et ses collaborateurs d'une part, M. Fourné et ses collaborateurs d'autre part, observèrent ensuite que des corps dépourvus de la fonction sulfamide pouvaient être également actifs ; c'est ainsi qu'on reconnut en particulier l'activité des sulfones.

Le rodilone (1399F) appartient à ce groupe et répond à la formule suivante :



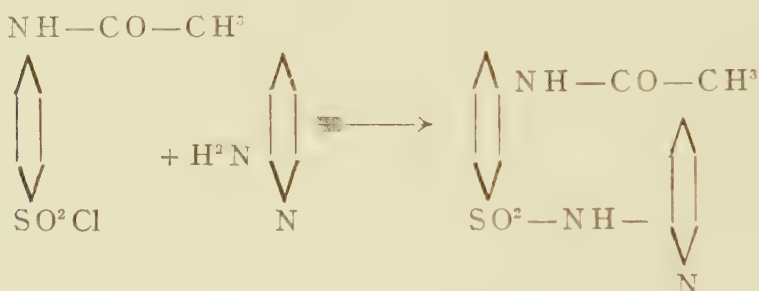
A l'action de ce corps sur le gonocoque et sur le streptocoque, s'adjoignait une action sur le pneumocoque. Les recherches devaient donc s'élargir dans le même sens. C'est ainsi qu'Ewins et Phillips ont obtenu des produits intéressants en préparant des amides de l'acide p-amino-benzène sulfonique dérivant non de l'ammoniaque, mais d'amines organiques (amino-pyridine en particulier). C'est à ce groupe qu'appartient le DAGÉNAN.

Sa formule est



C'est un produit blanc, fondant à 192°. L'eau, à la température ordinaire, n'en dissout que 1/1000. La fonction amine libre permet de recourir à la diazotation pour la recherche de ce corps dans l'urine, le sang, ou le liquide céphalo-rachidien. Une partie est à l'état de dérivés conjugués hydrolisables par Cl H , comme dans le cas du para-amino-phénylsulfamide.

Son mode d'obtention est schématiquement basé sur l'action du sulfochlorure dérivé de l'acétanilide (dans la préparation du 1162 F) sur l' α aminopyridine (produite par l'action de l'amidure de sodium NH^2Na sur la pyridine).



Le DAGÉNAN, dont nous voyons les principaux avantages dans sa polyvalence, surtout dans son faible coefficient chimiothérapique qui la rend très maniable avec le minimum d'accidents, présente néanmoins un inconvénient qu'il est bon de signaler au cours de cette étude chimique. Nous voulons parler de son insolubilité. Celle-ci limite l'emploi de ce corps à la thérapeutique par voie buccale.

Il était donc utile de posséder un dérivé soluble.

L'obtention du dérivé sodé du DAGÉNAN, très soluble dans l'eau, a permis de préparer une solution injectable par les voies intra-musculaires et intra-veineuses, délivrée sous le nom de SOLUDAGÉNAN.

Notons, en passant, que l'activité de ce corps est à posologie égale, légèrement supérieure à celle du DAGÉ-NAN. Sa toxicité, d'ailleurs, n'en est pas plus élevée.

Nous en aurons terminé avec l'étude chimique lorsque nous aurons donné les moyens de déceler le 693 dans l'organisme ou dans l'urine, soit sous sa forme initiale, soit sous forme de produit de destruction.

La connaissance de ces procédés de détection nous permettra d'étudier dans un chapitre ultérieur sa diffusion dans l'organisme, la durée de sa présence dans cet organisme, son élimination.

RÉACTIFS

On peut facilement caractériser la présence du 693 dans l'urine notamment, grâce à l'apparition d'un colorant azoïque rouge après diazotation et copulation avec la diméthyl- α -naphtylamine ou le β -naphtol.

a) Réaction avec la diméthyl- α -naphtylamine

On prépare une solution alcoolique à 1/250 de ce corps dans l'alcool à 95° qui peut se conserver en flacon jaune pendant trois semaines.

On prend 0 cc. 5 à 2 cc. d'urine, on ajoute 2 cm³ de HCl.N/10, on complète à 12 cm³ avec de l'eau distillée et on mélange en agitant. On ajoute 1 cm³ de solution récente de nitrite de soude à 0 gr. 10 pour 1.000. Agiter et attendre trois minutes. On verse 5 cm³ de réactif, on mélange en agitant et on obtient immédiatement une coloration rose ou rouge, suivant son intensité. Cette réaction est très sensible.

b) *Réaction au β -naphtol*

On prépare le réactif suivant :

β - naphtol	5 gr.
Soude pure à 33 %.....	50 cm ³
Eau distillée, qs. pr.....	200 cm ³

Ce réactif peut se conserver huit jours.

On prend 0 cc. 1 à 2 cc. d'urine, ajoute 1 cc. de HCl.N et complète avec de l'eau à 3 cm³. On agite, verse cinq gouttes de nitrite de soude à 10 %, agite et verse enfin 5 cm³ du réactif et mélange.

On a une coloration allant du jaune au rouge grenat suivant l'intensité. Cette réaction est moins sensible que la précédente.

Si on hydrolyse l'urine par l'acide HCl normal (chauffer 5 cc. d'urine avec 5 cc. de HCl.N pendant une demi-heure, au bain-marie bouillant, refroidir, filtrer, étendre à 50 cc. avec de l'eau, prendre 2 cc. pour faire la réaction, sans rajouter de l'HCl.N/10).

On voit que la coloration pour une même quantité d'urine est deux fois plus intense.

L'hydrolyse a donc libéré un produit conjugué.

Les mêmes réactions peuvent être utilisées pour la caractérisation du DAGÉNAN dans le sang ou le liquide céphalo-rachidien, en prenant soin d'opérer sur le filtrat obtenu après défécation à l'acide trichloracétique (1 volume sang, 2 vol. eau, 1 vol. acide trichloracétique à 20 %). Filtrer et faire la réaction sur 1 cm³ du filtrat.

CHAPITRE III

EXPÉRIMENTATION

Expérimentalement, il est démontré que le DAGÉKAN est un antimicrobien polyvalent. Comme ses devanciers, il est actif contre le streptocoque et le méningocoque ; de plus, il est capable de guérir l'infection expérimentale provoquée par le pneumocoque. (Il agit aussi sur le staphylocoque, le bacille tétanique, le colibacille.)

Mais avant d'étudier son action destructive des agents infectieux, il nous paraît utile de dire quelques mots sur la toxicité de ce produit.

I. — TOXICITÉ

Elle a été étudiée en Angleterre au cours de l'année 1938 par R. Wien. Il peut être procédé de deux manières à cette étude, soit qu'une dose massive entraîne rapidement la mort des animaux, soit que des doses plus faibles répétées les intoxiquent lentement.

L'intoxication aigüe correspond au premier mode d'étude.

1. — Une première série d'expériences fut pratiquée par R. Wien sur la souris. Le produit d'expérience est administré en suspension aqueuse additionnée de gomme adragante et introduit dans l'estomac à l'aide d'une sonde.

On recherche la dose déterminant la mort de 50 % des

animaux en expérience. Le tableau suivant donne le nombre de souris mortes pour chaque dose.

DOSE en milligrammes par gramme	NOMBRE de souris	NOMBRE de souris mortes	POURCENTAGE de mortalité
5	5	0	0
8	5	0	0
12	15	3	20
15	15	6	40
18	15	9	60

Ce qui donne 16 mgr. 6 par gramme comme dose 50 % létale.

2. — Une seconde série d'expériences analogues a été faite chez le rat dans les mêmes conditions.

DOSE en milligrammes par gramme	NOMBRE de rats	NOMBRE de rats morts	POURCENTAGE de mortalité
8	4	0	0
10	4	0	0
12	12	3	25
15	12	6	50
20	12	9	75

La lecture de ce tableau prouve que la dose 50 % létale est 15 mg. 8 par gramme.

Nous croyons pouvoir ici ouvrir une parenthèse dans laquelle nous ferons remarquer la supériorité du 693 sur son chef de file le 1162 F qui a fait l'objet d'expériences analogues de la part de R. Wien : les doses 50 %

léthales sont pour ce corps de 4 mgr. 2 par gramme pour la souris et de 3 mgr. 9 par gramme chez le rat.

De plus, une autre remarque est intéressante. Avec le 693, les troubles n'apparaissent que douze heures après l'administration ; avec le 1162 F, une heure après celle-ci.

Les expériences de R. Wien que nous venons de relater, ont trait à l'intoxication aigüe par le 693. Il reste à dire quelques mots de l'administration en de petites quantités répétées chaque jour.

« Chez le rat, aucune modification ne fut observée
« chez des animaux recevant 0 gr. 50 par gramme pen-
« dant quinze jours.

« Deux chats pesant respectivement 2 kg. 5 et 2 kg. 8
« reçurent 1 gramme de 693 par jour pendant sept jours
« sans aucun incident.

« Un chien, pesant 4 kg. 500 reçut 1 gramme de 693
« par jour, pendant sept jours, sans aucun incident. »

Voyons à présenter l'effet du 693 sur la croissance des rats.

A cet égard, une dose journalière de 4 mgr. par gramme (seize fois la dose minimum active dans les infections expérimentales de la souris) donnée pendant deux semaines, a, sur la croissance des jeunes rats, un effet comparable à celui produit par une dose journalière de 1 mgr. par gramme de 1162 F. La dose de 1 mgr. par gramme de 693 ne détermine aucun trouble notable de la croissance.

Enfin, la p.-amino-benzène sulfamide ingérée pendant quinze jours produit une très forte augmentation de l'excrétion urinaire, de la porphyrine, en même temps qu'une diminution du nombre des globules rouges et du dépôt d'hémossidérine.

Le 693 donné à des doses deux à quatre fois supérieures, n'a pas d'effet semblable sur le système hématopoiétique ni sur le métabolisme des pigments.

3. — Après ce bref aperçu de la toxicité du DAGÉAN sur les animaux de laboratoire, et après avoir constaté dans l'ensemble l'avantage que présente ce corps sur ses prédécesseurs, dans ce domaine, revenons un moment à une étude directe de l'effet du 693 sur l'homme par l'analyse de son passage dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines.

II. — PASSAGE DU 693 DANS LE SANG, le liquide céphalo-rachidien et les urines.

L'étude complète de cette question a été réalisée par Durel, Halpern, Dubost et M^{lle} Alluine.

Nous nous rapportons à ces auteurs pour ce qui est des résultats des dosages pratiqués chez l'homme et dont nous allons donner l'énumération.

A) Passage dans le sang et dans les urines

Les dosages ont été pratiqués de la façon suivante :

1° Administration d'une dose unique ;

2° Administration de doses répétées, et ceci, successivement pour les voies buccale, musculaire, veineuse, rectale.

a) VOIE BUCCALE

1. — *Une dose unique de 1 gr.* a été administrée à quatre volontaires sains, les concentrations moyennes trouvées ont été :

α — *Dans le sang*

En mgr. :	1,90 à la	2 ^e heure	pour 100 cc.
—	1,90 à la	4 ^e heure	—
—	0,60 à la	24 ^e heure	—
—	0,15 à la	48 ^e heure	—

Les auteurs font observer que si ces moyennes ne montrent pas de changement à la 2^e et à la 4^e heure, ce doit être un hasard, car si l'on regarde les chiffres trouvés pour chacun des sujets, on doit considérer que le maximum est atteint aux environs de la 4^e heure (2 mgr. 60 dans l'un des cas).

D'autre part, la rapidité de la disparition du 693 dans le sang, dépend des sujets, et ceci, avec possibilité de très grandes variations. C'est ainsi qu'elle peut être totale à la 24^e heure ou, au contraire, se prolonger jusqu'à la 72^e heure. Il en va de même de la proportion d'amine libre ou de produits conjugués dans le sang : on peut retrouver jusqu'à 50 % de l'amine totale sous forme de conjugués.

β — *Dans les urines*

Là aussi, la rapidité d'élimination a été très variable : un des sujets avait éliminé en 24 heures, 87 % du médicament, tandis qu'un autre n'avait éliminé que 52 %.

Le premier a terminé l'élimination à la 40^e heure, le second seulement à la 72^e heure.

Le 693 est retrouvé dans l'urine à l'état libre ou à l'état de conjugués acétylé ou glycuronique, la proportion des conjugués variant de 50 à 80 % de l'amine totale.

Le médicament peut être éliminé également par la sueur, les larmes ou même être retrouvé dans les sécrétions nasales.

2. — *Une ingestion unique de 3 gr.*

α — Passage dans le sang

Une expérience a donné en mgr. pour 100 cc. :

4,60	à la	6°	heure
2,60	—	24°	—
1,80	—	30°	—
1,00	—	48°	—

Pour une seconde expérience, les chiffres sont :

3,20	à la	6°	heure
1,10	—	24°	—
1,00	—	48°	—

β — Passage dans les urines

Dans ces deux cas particuliers, l'élimination a été proportionnellement plus faible que pour 1 gr. (au bout de 24 heures, 30 et 35 % ; au bout de 48 heures, 45 et 62 %). Toutefois, ces dosages ont été effectués chez des malades auxquelles on avait demandé de conserver toute leur urine, mais il est très probable qu'il y a eu quelques pertes.

3. — *Passage de doses répétées pendant plusieurs jours.* Les malades chez qui les dosages ont été faits ont reçu 3 grammes par jour pendant trois jours, puis 2 grammes pendant trois autres jours, 1 gramme pendant trois jours encore, et enfin 0 gr. 50 les trois derniers jours. L'absorption a été faite sous forme de comprimés à 0 gr. 50 pris à intervalles réguliers pendant la journée, mais non la nuit. Il s'agissait de femmes.

α — *Dans le sang*

Lorsque l'on administre 3 gr. par jour, le taux maximum de concentration sanguine a varié, selon les malades, de 4 mgr. 80 à 8 mgr. 80, en moyenne 6,25 pour 100 cc. C'est à la fin de la journée qu'on a trouvé le taux maximum. Après le repos de la nuit, le sang contient encore en moyenne 3 mgr. %.

Lorsque l'on donne 1 gr. par jour, à la fin de la journée, la concentration moyenne est de 5 mgr. %. Le matin, la moyenne trouvée a été de 2 mgr. 50.

Les expériences suivantes pour des doses différentes permettent de conclure d'une façon générale, qu'au cours de ce traitement, le nombre de milligrammes pour 100 cc. de sang est le matin, un peu supérieur au nombre de grammes de médicament administré la veille.

β — *Dans les urines*

L'élimination urinaire est assez variable et il faut tenir compte d'une perte d'urine possible chez les femmes en traitement.

Pendant que l'on donne 3 gr., les malades éliminent de 1 gr. à 2 gr. 50 par 24 heures, soit 33 à 83 %. Pendant que l'on donne 2 gr., l'élimination est généralement supérieure à l'absorption : 1 gr. 50 à 2 gr. 50 par 24 heures.

Pour les deux périodes suivantes, l'élimination est à peu près égale à l'ingestion.

On voit que l'élimination s'étale d'une période sur l'autre pendant deux ou trois jours et qu'elle est terminée dans les deux à trois jours qui suivent la fin du traitement. Il n'y a donc pas d'accumulation notable du produit, ce que laissaient prévoir les expériences après ingestion d'une dose unique.

b) VOIE INTRA-MUSCULAIRE

Il résulte de l'expérience faite, que le 693 passe plus vite dans le sang s'il est donné par voie intra-musculaire que s'il est donné par voie buccale et il y atteint un taux maximum au bout d'une heure environ. L'élimination urinaire, là encore, est plus ou moins rapide selon les sujets.

Lorsque l'on procède par injection de doses répétées pour une dose journalière inférieure à 0,75 on ne trouve pas plus de 0 mgr. 60 par 100 cc., tandis qu'à la dose de 1 gr. on atteint 1 mgr. (Chez une malade, 24 heures après la dernière injection, on trouva encore 1 mgr. 80 dans le sang.) Dans les urines, on retrouve, pour les doses courantes, 50 à 70 % du produit injecté.

c) INJECTION INTRA-VEINEUSE

Dans ce cas, après injection de 1 gr., l'équilibre dans le sang s'établit après environ un quart d'heure et se maintient pendant 4 heures, puis la concentration diminue peu à peu.

Si l'on compare la courbe de la quantité présente dans le sang après injection intra-veineuse et après intra-musculaire, on voit que, par injection intra-veineuse, le taux de concentration baisse, tandis qu'il croît graduellement lorsque le DAGÉNAN est injecté dans le muscle ; une heure environ après les injections, les deux courbes se rencontrent et se confondent à peu près ensuite.

d) ADMINISTRATION RECTALE

« Nous avons aussi étudié le passage du 693 dans le sang et l'urine de sujets l'ayant reçu par voie rectale », disent les auteurs ;

« Le 693, dans un suppositoire de beurre de cacao, passe mal dans la circulation ; quatre ou cinq fois

« moins bien que si la même dose est donnée par voie
« buccale. Si l'on fait des suppositoires au SOLUDAGÉ-
« NAN, le passage est un peu meilleur, mais guère plus. »

B) Passage dans le liquide céphalo-rachidien

« Il n'existe pas de barrière méningée pour cette
« molécule et l'on trouve presque le même taux dans
« le liquide C.-R. et au même moment que dans le
« sang. »

Il résulte de toute cette étude que :

Il est important de fractionner les doses, et, dans les cas graves, de donner le médicament même la nuit.

Que trois jours après la fin d'une série, le médicament est totalement éliminé.

Que la concentration sanguine est proportionnelle à la dose, mais ce rapport diminue si l'on augmente beaucoup les doses. Il semble donc qu'il n'y ait pas intérêt à dépasser certaines doses, même dans les cas graves.

III. — INFECTION EXPÉRIMENTALE

Nanti de renseignements suffisants concernant la toxicité du 693 sur les animaux de laboratoire, il nous reste à étudier le pouvoir anti-infectieux de ce corps pour le pneumocoque que l'on sait prédominer dans les infections pulmonaires dont le traitement fait l'objet de ce travail.

Cette étude prouve que le 693 semble protéger la souris contre 10.000 fois la dose léthale de pneumocoque type I et apporter une certaine protection contre 10.000 fois la dose léthale d'autres pneumocoques.

Ajoutons en passant, qu'à doses égales, il est aussi actif que le 1162 F contre le streptocoque hémolytique et, expérimentalement, semble aussi efficace contre le

méningocoque ; il a le grand avantage d'être peu toxique et actif à doses relativement faibles.

Cette question de l'action du produit *in anima vili* sur l'infection pneumococcique a été étudiée particulièrement par Whitby, dont les expériences ont été faites sur des groupes de souris inoculées par voie intra-péritonéale, à six reprises, avec des cultures de différents types de pneumocoque et de façon à injecter toujours la même quantité de microbes. L'auteur a observé ces souris pendant une semaine ou plus et ses résultats sont consignés sous forme de tableaux.

L'administration de six doses successives de 30 à 40 mgr. de 693 protège complètement des souris inoculées avec 10.000 fois la dose léthale de pneumocoque type I et avec les doses de 20 à 40 mgr., on obtient la protection complète contre les types VII et VIII.

La protection contre les types II, III et V n'est pas complète, mais elle est considérable. Si l'on compare l'efficacité du 693 avec celle de la sulfanilamide à doses allant jusqu'à 20 mgr. (dose maximum bien tolérée par une souris de 20 gr.), on trouve pour la sulfanilamide une proportion de survie égale à 3,3¹ pour le pneumocoque type I, ce qui représente un retard plutôt qu'une protection véritable. Avec le pneumocoque type III, on obtient pour la sulfanilamide aux doses de 10 et de 20 mgr., des chiffres de survie moyenne de 1,3 et 2,7 seulement.

Quarante-deux souris qui avaient été inoculées avec le pneumocoque type I ont été observées pendant les quatorze jours qui ont suivi le traitement : aucune n'est morte. De plus, on a réinoculé trente souris, au bout d'une semaine, avec une nouvelle dose de pneumocoque égale à 10.000 fois la dose mortelle : les animaux

1. Moyenne des jours de survie, maximum 7.

n'ont pas reçu de nouveau traitement et se sont montrés insensibles à cette deuxième inoculation ; quelques souris ont même résisté à 1.000.000 de fois la dose mortelle. L'examen du sang et du liquide péritonéal des souris traitées a montré que les pneumocoques se multiplient dans la cavité péritonéale pendant au moins quatre heures ; mais peu après, les micro-organismes présentent des modifications des capsules : celles-ci enflent, deviennent crénelées et parfois disparaissent. Le sang contient des quantités de microbes pendant des périodes allant jusqu'à 7 heures après le traitement, mais au bout de 24 heures, on n'en trouve presque plus chez les souris qui guérissent.

L'activité du 693 en comparaison avec le p.-amino-benzène-sulfamide apparaît dans le tableau suivant.

PRODUIT expérimenté	DOSE JOURNALIÈRE en milligr. par 20 gr. (Administration poursuivie 6 jours)	NOMBRE de germes inoculés	NOMBRE de souris par lot	TEMPS MOYEN de survie en jours (1)
Néant	Néant	50.000 500 5	60 60 60	0.7 0.9 3.3
693	2	50.000	6	1.5
	5		30	3.2
	10		42	4.6
	20		60	6.5
	30		48	7.0
	40		24	7.0
1162	2	50.000	6	1.0
	5		12	1.0
	10		12	1.9
	20		12	3.3

(1). — Maximum 7.

Tous ces résultats prouvent l'efficacité extraordinaire du 693 sur l'infection expérimentale de la souris par le pneumocoque I.

Flemming, quittant le champ d'expériences sur le vivant, a observé que le 693 empêche *in vitro*, le développement du pneumocoque (et du streptocoque hémolytique) dans le sang humain à des concentrations de l'ordre de celles que l'on obtient en clinique. Cet auteur a étudié cette action sur des milieux de culture contenant du sang sans leucocytes ou du sang total : l'action bactériostatique s'effectuait mieux en présence de leucocytes.

D'autre part, en utilisant un sang immunisé par addition de sérum spécifique, l'effet du médicament est augmenté.

Pour brillants que soient les résultats obtenus par Fleming sur l'infection pneumococcique de la souris en utilisant le 693, on ne peut manquer d'être frappé du manque de parallélisme qui existe entre une pneumonie observée chez l'homme et une pneumococcie généralisée observée chez l'animal.

C'est pourquoi Gross et Cooper, s'adressant au rat de préférence à la souris trop réceptive, grâce à une technique particulière, inoculent les cultures de pneumocoques (type I, II, III), par voie intra-trachéale.

De cette façon, ils obtiennent de véritables pneumopathies expérimentales : pneumonies lobaires, totales, unilatérales, bilatérales, abcès pulmonaires.

Sur de tels animaux ils obtiennent des effets thérapeutiques très encourageants pour les différents types de pneumocoques ; chez les souris mortes malgré le traitement, l'évolution de la pneumococcie a été moins rapide et le germe s'est moins généralisé.

Les mêmes auteurs démontrent de plus l'équivalence, si non la supériorité, de la sulfamide sur un sérum spécifique.

CHAPITRE IV

RÉSULTATS CLINIQUES ANTÉRIEURS

Nous allons maintenant passer en revue quelques résultats de traitements d'infections pulmonaires par le 693.

Nous ne signalerons ici que les travaux apportant des résultats d'ensemble, laissant de côté les cas isolés qui ont été publiés.

Evans et Gaisford, à la suite des travaux de Whitby, dont nous avons parlé plus haut, ont traité plus de deux cents cas de pneumonie franche lobaire aigüe, au Dudley-Road Hospital, à Birmingham. La moitié de ces cas furent traités par le 693 ; les autres, hospitalisés dans des services voisins, servaient de témoins et recevaient le traitement non spécifique classique. Les admissions dans chaque groupe se faisaient à peu près un jour sur deux.

Considérant que la tendance naturelle de la pneumonie est de présenter une rapide défervescence, les auteurs pensent qu'on ne doit pas s'en servir comme critérium pour apprécier l'efficacité du médicament. Le seul moyen pour cela sera le pourcentage de mortalité.

Au début, de petites doses furent données de telle façon qu'à la fin du traitement les malades avaient reçu en moyenne 12 grammes.

Comme il ne se produisait pas d'accidents, en particulier pas de tendance à la granulopénie, des doses plus importantes furent données au cours des soixante-douze

premières heures, la dose totale administrée étant d'environ 25 grammes.

L'âge des sujets traités et témoins s'étendait entre 8 et 68 ans.

Lorsque l'expectoration permit l'identification du pneumocoque, on trouva :

Type I : 28 fois

Type III : 3 fois

Type II : 8 fois

Type IV : 5 fois

La mortalité habituelle, qui peut varier d'une année à l'autre ou d'une saison à l'autre, oscille dans l'hôpital en question entre 25,6 et 27,8.

Au cours de l'expérience que nous relatons, chez les sujets non traités, la mortalité fut de 27 %.

Elle ne fut que de 8 % chez les sujets traités par le 693.

LES SEPT CAS DE PNEUMONIE CHEZ LES NOIRS, traités par le 693 et que nous rapportent *Fort, Ferry et Berger* dans le *Maroc Médical*, ne sont pas moins concluants.

Nous savons, en effet, combien cette race est fragile devant l'infection pneumococcique, d'où la comparaison : « du noir, souris blanche en face du pneumocoque ».

« Nous avons pu constater bien souvent le caractère « septicémique que l'affection revêtait alors, réalisant « une véritable pneumococcie. Dans ces cas venaient « s'associer des atteintes extra-pulmonaires particulièrement graves, qu'il s'agisse de pleurésie purulente, de « péricardite, d'endocardite aiguë ou de méningite. Malheureusement, dans presque tous ces cas, la mort survenait malgré la thérapeutique utilisée. »

Il a donc paru indispensable aux auteurs d'associer à la thérapeutique symptomatique une thérapeutique spécifique.

La vaccinothérapie, les sérums, donnaient des résultats décevants ; on essaya le 693.

Voici les résultats dans leur nudité : ils sont éloquents.

Chez tous les malades, la chute thermique fut immédiate de 12 à 24 heures après le début du traitement. Chez un seul, l'apyrexie ne survint qu'en 48 heures (il s'agissait d'une forme grave avec température à 41°, avec deux foyers successifs).

Chez un malade, le 693 administré le sixième jour, presque *in extremis*, provoqua une apyrexie complète et atténua les signes pulmonaires.

Et les auteurs ajoutent : « On peut se demander si la « thérapeutique utilisée n'a agi qu'à la manière d'un « antipyrétique, la courbe thermique restant seule « influencée. Il n'en est rien, la disparition parallèle de « la tachycardie, de la dyspnée, de l'asthénie, et la « reprise évidente de l'état général suivirent immédiate- « ment la chute thermique. La réalimentation, demandée « par les malades, devint rapidement possible. »

Les auteurs n'ont constaté aucun signe d'intoxication.

Meakins et *Hanson* rapportent l'observation de trente cas de pneumonie pneumococcique, diagnostic confirmé par la radiologie et le laboratoire. Les malades ont reçu en moyenne une dose totale de 27 gr. *per os*. Sur les trente malades traités, on n'enregistre qu'un cas de mort.

Il s'agissait d'un homme de 81 ans, atteint de pneumonie des lobes moyen et inférieur droit et qui avait aussi une lésion récente du faisceau droit. La température redevint normale en 24 heures, mais au bout de 12 jours, la respiration et le pouls s'accéléraient et le malade était cyanosé : broncho-pneumonie du lobe inférieur gauche. On commença le DANÉGAN, mais celui-ci n'amena aucune amélioration et, 5 jours plus tard, le

malade mourait. Les auteurs pensent qu'il faut attribuer la mort à l'état du cœur plutôt qu'à la lésion pulmonaire, mais l'autopsie n'a pu être faite.

Chez 21 des 30 malades traités, la température rede-vint normale au cours des 48 heures qui suivirent l'ins-titution du traitement et, pour 11 d'entre eux, ce résul-tat fut obtenu en 24 heures. Dans tous les cas, la chute de température a été accompagnée d'une reprise de l'état général. Dans trois cas, l'arrêt prématuré de la médication causa une élévation de température et une recrudescence des symptômes, mais il suffit de recom-mencer à administrer de petites doses de médicaments pour faire disparaître à nouveau les symptômes.

Graham, Warner, Dauphinée et Dickson ont, eux aussi, à la suite de *Whitby*, expérimenté l'action du DAGÉNAV sur la pneumonie. Tous leurs malades offraient une symptomatologie nette de pneumonie.

En janvier 1939, dans une série complète de trente cas non traités par le DAGÉNAV, on enregistrait une mor-talité de 23,3 %, alors que dans une série traitée au DAGÉNAV, la mortalité ne fut que de 3,3 %.

Dans une autre série d'expériences, dans les groupes de contrôle, la mortalité a été de 23 % ; elle a été de 12 % dans une série traitée par la sérothérapie spécifique, et sur 50 cas traités par le DAGÉNAV, elle ne fut que de 6 %.

Benda, à son tour, a appliqué cette thérapeutique à 7 pneumopathies, dont 5 étaient nettement d'origine pneumococcique. Les résultats ont été brillants dans ces derniers cas. Ces cas se répartissent ainsi :

1^{er} et 2^e cas : congestions pulmonaires grippales (résul-tats excellents).

3° cas : pneumonie aiguë de la base droite chez une femme de 74 ans, avec état subcomateux et fièvre à 40°. Début de traitement au 3° jour de la maladie : 3 gr. par jour de 693 ; température à la normale le lendemain ; 24 heures après, « tous les signes physiques se sont effacés ». L'herpès qui commençait, a avorté en quelques heures.

4° cas : abcès du poumon à pneumocoques, vomique persistante ; en 24 heures, la sulfamido pyridine fait tomber la température à 37°5, la dyspnée disparaît, ainsi que toute trace d'expectoration.

5° cas : abcès du poumon à pneumocoques, non amélioré par la p.-amino-benzène-sulfamide. Par contre, le 693 à la dose de 3 gr. par jour exerce cliniquement et radiologiquement une action indiscutable, sinon sur le développement du foyer abcédé proprement dit, du moins sur les phénomènes fluxionnaires qui gravitaient autour de l'abcès.

Le Dr F. E. Revers, de Heerenveen (Hollande), a expérimenté le DAGÉNAV dans 24 cas de pneumonies, broncho-pneumonies ou infections grippales graves avec complications pulmonaires et érysipèles. Il a adopté une posologie assez forte. Pour les adultes, il donne 8 comprimés à la fois, soit 4 grammes dès le début : dans du lait, ou mieux, dans du potage de semoule, pour éviter les vomissements ; ensuite, un comprimé toutes les 4 heures, pendant 24 heures. Le malade reçoit ainsi 14 comprimés (ou 7 grammes) le premier jour. Dans la plupart des cas, l'auteur estime qu'il est inutile de continuer à administrer ensuite le DAGÉNAV, sauf si la température subsiste.

A ces doses, Revers n'a jamais observé d'incidents désagréables.

En ce qui concerne les résultats thérapeutiques, les 24 malades traités ont tous réagi d'une façon surprenante et rapide à l'administration du DAGÉAN. Dans la plupart des cas, la température est revenue à la normale en 24 heures ; en même temps, on notait un ralentissement du pouls et une amélioration de l'état général.

Hulst et Jordan, insistent sur la nécessité de fortes doses au début du traitement (4 à 9 gr. le premier jour). La dose totale moyenne est de 16 à 23 grammes pour une semaine. Sur 25 malades traités, 2 seulement sont morts : un enfant de 7 ans, présentant, outre sa pneumonie, une péritonite à pneumocoque type I, et des signes méningés, et un malade de 72 ans, décédé 48 heures après son admission à l'hôpital.

Dans les autres cas, les auteurs ont noté un rapide abaissement dans la température, au plus tard 48 heures après l'administration du DAGÉAN. Ils n'ont observé aucun accident thérapeutique notable.

Everse a traité personnellement 20 cas de pneumonie croupeuse par le 693, et aucun malade n'a succombé. L'évolution clinique de la maladie, la courbe de température et l'état général sont influencés favorablement par la sulfapyridine, de même que la convalescence est raccourcie. Cette chimiothérapie, surtout, raréfie les complications. Pour sa part, l'auteur n'en a observé aucune. Dans les cas graves, avec bactériémie, la mortalité est très réduite.

Decoulx et Paturiaux étudient dans un article du *Bruxelles Médical*, le traitement chimiothérapique de la pneumonie, à propos de 3 cas personnels, guéris par le 693.

Pour le détail de ces observations, nous renvoyons le lecteur à l'original. (Voir Bibliographie.)

Voici les commentaires qu'en fournissent les auteurs : Il s'agissait de « 3 pneumonies grippales dont on connaît la gravité. Elles ont été nombreuses au cours de l'épidémie qui s'est rapidement propagée en Belgique en février-mars 1939. »

Ne possédant que 3 observations, les auteurs sont obligés de se baser sur la température et l'évolution des cas, pour juger de l'efficacité du produit étudié. Voici pour quelles raisons les auteurs se croient autorisés à juger ainsi : L'évolution de la température était superposable pour les 3 cas : pour chaque malade, elle est revenue à la normale en 24 à 36 heures. « De plus, disent-ils, s'il est possible de voir une pneumonie franche apyrétique après 3 ou 4 jours, ce serait un hasard extraordinaire d'observer cette évolution chez chacun de nos malades. De plus, l'un des cas était désespéré et un second foyer pulmonaire est apparu quelques heures avant le début du traitement chimiothérapique et a tourné court, le malade a été apyrétique en 24 heures. »

Il est à remarquer les petites doses de produit employé : en moyenne 5 gr. par malade.

Enfin, d'après ces auteurs, la chute de la température dans les 3 cas, mérite une tentative d'explication.

C'est Levaditi et ses collaborateurs qui ont démontré (pour le gonocoque) l'action antitoxique des dérivés organiques du soufre. Les mêmes auteurs ont également montré que ces composés neutralisaient les leucococcidines sécrétées par les microbes. Ainsi, Decoulx et Paturiaux pensent-ils qu'en plus de son action antimicrobienne, le 693 neutralise les toxines pneumococciques pyrétogènes.

Sur une série de 234 pneumonies lobaires à pneumocoques du type I et II, traitées l'hiver dernier, les chiffres

suivants furent obtenus par *Don Luxton, Donald*, etc. (*The Lancet*, 17 février 1940) : 78 cas traités par les vieilles méthodes, 21 morts ; 119 cas traités par le 693 seul, 7 morts ; 37 cas traités par le 693 et le sérum anti-pneumonique, 3 morts. Chez les sujets âgés de plus de 55 ans, le traitement par le seul 693 est très encourageant et dans la pneumonie à type III, qui est très fréquente, le médicament réduit la mortalité habituelle. D'une façon générale, le 693 employé seul donne de meilleurs résultats que lorsqu'il est employé avec le sérum.

Sur 15 cas de pneumonie avec présence de pneumocoques dans le sang, traités par les anciennes méthodes, la mortalité fut de 9 ; traités par le 693, la mortalité ne fut que de 4.

Tout récemment encore, *Alessandri, Garcia, Rosenblitt* publient (*P. M.*, 14 septembre 1940), les résultats obtenus chez 122 malades atteints de pneumonie typique avec le traitement par la sulfapyridine, suivant le schéma d'Evans et Gaisford. Dans 80 % des cas, la température tombe au cours des premières 48 heures. La mortalité globale est de 3,2 % (la mortalité ordinaire étant de 18,5 % au Chili).

On observa que, sur 8 cas de bactériémie, il n'y a eu qu'un cas de décès ; sur 9 cas de pneumonie, type III, il n'y a pas eu de mort, bien que l'un d'eux eût aussi présenté de la bactériémie.

Le foyer pneumonique a paru évoluer comme d'habitude dans les pneumonies guéries spontanément ou à l'aide du sérum. On n'a remarqué aucun accident sérieux dû à l'emploi du médicament.

Raillet et Grange estiment que dans les broncho-pneumonies, les résultats sont satisfaisants, puisque, d'après leur statistique personnelle, la mortalité, qui

était de 32 %, a été ramenée à 23 %. Ces auteurs sont pourtant moins enthousiastes que ceux dont nous avons parlé plus haut, puisqu'ils estiment que ce traitement (qu'ils ont utilisé après avoir utilisé le Diénol, la transfusion), ne doit pas être trop vulgarisé en raison de la difficulté à manier correctement le 693. Pourtant, des complications pleurales sont possibles ainsi que des otites. Cependant, la cyanose ne leur semble pas être une contre-indication, tandis qu'elle doit faire rejeter la transfusion. Il convient de la traiter, par ailleurs, par la lobélie et l'oxygène.

En ce qui concerne la posologie, les auteurs rappellent que chez un sujet de 10 mois, ils ont constaté la disparition de la dyspnée et de la cyanose, les rares et transitoires crises cyanotiques constatées après l'administration du produit rétrocedant rapidement après l'oxygénothérapie.

« Dans les pneumonies, le traitement a été essayé et « peut être envisagé avec intérêt ; principalement au-dessous de l'âge de 2 ans, puisqu'au delà, la totalité des pneumonies guérit, en pratique, spontanément. »

Dans les pneumonies graves, le 693 fut efficace sur l'état général et la fièvre ; il en fut de même sur une pneumonie rhumatismale, avec pleurésie purulente, évitant ainsi l'intervention chirurgicale. Par contre, l'action a été nulle dans une pneumonie prolongée et une méningite à pneumocoque.

EN RÉSUMÉ, que conclure de tous ces résultats ? Hormis la note peu enthousiaste apportée par le travail de Raillet et Grange, nous ne pouvons que souligner les heureux effets obtenus dans le traitement des infections pulmonaires par le 693. Il suffit, pour s'en convaincre, de rassembler les chiffres donnés par les différents auteurs que nous venons de citer.

1. — En particulier, la mortalité du fait du traitement chimiothérapique a été abaissée de façon très sensible.

de 27 % à 8 % pour Evans et Gaisford.

de 23,3 % à 3,3 % pour Graham, Dauphiné,
et Dickson.

de 23 % à 6 % pour d'autres groupes de
malades traités par les
mêmes auteurs.

de 32 % à 23 % dans les broncho-pneumonies
rapportées par Raillet
et Grange.

Sur les 7 cas de pneumonie des Noirs, il n'y a pas eu de décès.

Les 7 pneumopathies de Benda ont guéri.

Sur les 30 malades traités par Meakins et Hanson, un seul cas de mort a été enregistré, encore s'agissait-il, nous l'avons vu, d'un grand vieillard présentant une lésion cardiaque.

Les 24 cas de pneumonies, broncho-pneumonies ou infections grippales, traités par Revers, ont tous guéri, sans incident.

Sur les 25 malades traités par Jordan et Hulst, 2 seulement sont morts.

Les 3 pneumonies grippales graves de Decoux et Paturiaux ont guéri complètement.

Enfin, sur les 20 cas de Everse, aucun malade n'a succombé.

2. — Outre l'abaissement de la mortalité qui constitue le résultat primordial, l'utilisation du 693 procure un autre bénéfice : l'abaissement rapide de la température. Au cours de cette étude, nous avons déjà eu l'occasion de signaler le fait : presque tous les auteurs sont d'accord sur ce point.

Everse le signale. Dans la plupart des cas, Hulst et Jordan ont noté l'abaissement de la température au plus tard 48 heures après l'administration du DAGÉNAN.

Revers l'obtient en 24 heures, dans la plupart des cas.

Graham et ses collaborateurs y voient l'effet le plus frappant du traitement. Chez leurs malades, la température est devenue normale en 24 à 36 heures.

C'est après 24 heures aussi que s'est effectuée la chute thermique chez les malades de Meakins et Hanson.

Elle fut plus rapide encore (de 12 à 24 heures), chez les Noirs de Fort et Ferry ; mais ces sujets, qui sont si sensibles au pneumocoque, ne semblent pas l'être moins à l'action du 693.

Chez les malades d'Evans et Gaisford, la chute fut beaucoup moins rapide et survint surtout entre le 3^e et le 6^e jour. Mais nous ne pourrions nous empêcher d'observer, en retour, que ces auteurs n'employèrent le médicament qu'à faible dose au début du traitement. Faut-il y voir la cause de ce retard ?

Signalons pour toute réponse que les autres auteurs utilisèrent tous une thérapeutique très énergique dès le début.

Decoulx et Paturiaux signalent à leur tour la rapidité de la chute thermique.

Ces auteurs, nous l'avons fait observer plus haut, ont tenté d'expliquer pourquoi ils se basaient sur cette chute thermique pour apprécier l'efficacité du médicament et y voyaient un critère.

3. — Il ressort, en effet, des observations précédentes, que le médicament n'agit pas que sur la température, mais que, constamment, la chute thermique s'accompagne d'un retour à la normale de tout l'organisme, prouvant à la fois l'efficacité réelle du médicament et la coïn-

cidence de l'amélioration avec l'abaissement de la température.

Chez deux des malades traités par Hulst et Jordan, les examens de laboratoire ont permis de constater, en même temps que l'abaissement de température, la disparition des pneumocoques du sang. Ils concluent de ce fait, que l'action du médicament n'est pas seulement antipyrétique.

Revers, de son côté, observe « un ralentissement du pouls et une amélioration de l'état général ».

Graham, etc... montrent que la bactériémie est aussi très influencée par le DAGÉNAN. Par rapport aux cas à bactériémie positive, non traités, la mortalité a été de 45 à 50 % ; pour les cas traités par le DAGÉNAN, elle est de 17 %.

Dans tous les cas de Meakins et Hanson, la chute de température a été accompagnée d'une amélioration de l'état général.

Chez les Noirs de Fort et Ferry, on observe la disparition (parallèle à la température, de la tachycardie, de la dyspnée, de l'asthénie, la reprise évidente de l'état général. « La réalimentation devint rapidement possible. « Quant à la crise urinaire, elle fut à la fois rapide et « contemporaine de la chute thermique, parfois retardée. La disparition des signes physiques fut plus « rapide qu'on a l'habitude de le constater. »

Devant de tels résultats, il est permis de se demander si le 693, outre son effet antithermique et son action bactériostatique reconnue par certains, ne possède pas, par surcroît, un effet de neutralisation des toxines répandues dans l'organisme par la pullulation du microbe.

CHAPITRE V

LES ACCIDENTS

Nous aurons peu de choses à dire sur ce chapitre. N'en ayant pas constaté nous-même dans les observations personnelles que nous décrirons au cours de ce travail, et n'en ayant pas trouvé dans les cas antérieurement publiés, nous nous rapporterons, pour ce chapitre, à ce qu'en dit M. R. Fabre, dans une conférence faite à l'usage des internes en Pharmacie, et publiée dans le *Journal de Pharmacie et de Chimie*.

D'après cet auteur, « *La rareté* des incidents, imputables à ce nouveau produit, légitime son introduction dans un arsenal thérapeutique très fourni. Les quelques incidents sont analogues qualitativement à ceux signalés pour les corps de la même série ».

Nous citons :

« Les accidents observés sont communs à tous ces amino-dérivés, et ils se rapprochent dans l'ensemble, de ceux qui sont classiquement connus par les toxicologues sous le nom d'anilisme, accidents professionnels ou accidents provoqués par l'emploi incorrect de teintures. Les manifestations toxiques peuvent apparaître à une période quelconque du traitement. Les unes, précoces, sont des manifestations d'intolérance, les autres, tardives, relèvent de processus d'intoxication.

« Les premiers sont nombreux et multiformes ; ils apparaissent plus particulièrement lorsque les doses quotidiennes sont supérieures à 3 ou 4 grammes et se produisent très peu de temps (12 à 36 heures), après

« le début du traitement. Les plus importants sont :
« œdème de la face avec érythème, fièvre, larmoiement,
« asthénie, céphalée, vertiges, crises nitroïdes, somno-
« lence, diarrhées, vomissements, irritation des mu-
« queuses des voies urinaires. Certains incidents néces-
« sitent l'interruption du traitement, d'autres, modérés,
« permettent de le poursuivre.

« La cyanose est un phénomène presque constant,
« lorsque le traitement est prolongé ou massif. Elle est
« en général révélatrice d'une altération sanguine ; la
« méthémoglobinehémie... Le sang peut contenir un
« autre pigment de transformation, surtout si le malade
« a absorbé une médication sulfatée : c'est la *sulphémo-*
« *globine*... Sa formation explique la contre-indication
« des purgatifs salés au cours du traitement. Enfin, des
« auteurs, et tout récemment encore Remington, ont
« signalé la présence d'hématoporphyrine dans l'urine...
« Signalons encore l'érythème rubéoliforme apparaissant
« du 7^e au 11^e jour du traitement, et les éruptions cuta-
« nées sur les parties découvertes et produites par photo-
« sensibilisation..., les accidents hépatiques (ictères),
« l'acidose, l'altération de la perméabilité rénale, ont
« été observés ; celle-ci entravant la diurèse et l'élimi-
« nation du médicament.

« Relatons l'action inhibitrice sur la spermatogénèse.
« Elle n'est toutefois pas durable et ne laisse pas de
« séquelles.

« Tous ces phénomènes sont passagers et disparaissent dès la cessation du traitement. S'ils sont importants à connaître, ils ne semblent pas devoir être d'une gravité inquiétante.

« Parmi les accidents d'intoxication plus durables, il
« convient de mentionner les *agranulocytoses*... altération de la formule leucocytaire, se traduisant par une
« diminution plus ou moins importante des granulo-

« cytes. Il est donc nécessaire de faire fréquemment des
« examens de la formule sanguine des malades soumis
« à cette médication, car la révélation d'une telle alté-
« ration leucocytaire nécessite une suppression immé-
« diate et totale du médicament. Cet accident n'est
« observé que chez certains malades, mais ses causes
« n'étant pas encore parfaitement élucidées, il incite à
« une grande prudence et à une surveillance constante
« des malades. Il est traité par la transfusion sanguine
« et la médication opothérapique, hépatique ou médul-
« laire, etc... On a signalé également des *anémies*, des
« *accidents nerveux*, et des névrites optiques, des acci-
« dents hépatiques durables, mais les cas relevés dans
« la littérature en sont rares. »

Notons que cette longue énumération (que l'on re-
trouve d'ailleurs dans tous les travaux sur les sulfa-
mides en général) concerne d'une façon générale et de
l'aveu de R. Fabre lui-même, tous les corps apparte-
nant à la série dont le corps type est le 1162 F.

Par de nombreuses comparaisons, faites au cours de
cette étude et vérifiées par d'autres travaux sur d'autres
maladies infectieuses, nous avons été amenés à consta-
ter l'efficacité plus grande du 693 sur son chef de file.

Et comme nous connaissons par ailleurs son plus
faible coefficient chimiothérapique, il nous est permis
de prévoir que ces accidents qui, certes, pourraient se
produire, sont infiniment plus rares.

Nous n'en voulons donner pour preuve que les témoi-
gnages des auteurs qui ont publié jusqu'ici leurs recher-
ches sur le 693.

Everse, sur 20 cas, n'a observé aucun symptôme toxi-
que même léger. « Les examens spectroscopiques prati-
qués sur le sang de nos malades n'ont pas révélé l'exis-
tence de méthémoglobine... »

Hulst et Jordan « n'ont observé aucun accident thérapeutique notable ».

Aux doses qu'il a utilisées, *Revers* n'a jamais enregistré d'incidents désagréables, à part les nausées observées chez quelques malades. En particulier, il n'a jamais noté de modifications sanguines.

Pour *Graham et ses collaborateurs*, les seuls inconvénients du DAGÉNAN sont les troubles digestifs qu'il provoque (nausées et vomissements), mais ces manifestations ne sont jamais graves et ne doivent pas empêcher la continuation du traitement. Le DAGÉNAN peut être délayé dans du lait, des jus de fruits ; on peut administrer en même temps, pour atténuer les nausées, du chloral ou des bromures par voie rectale.

Pour *Meakins et Hanson*, mêmes inconvénients : d'après eux, la plus sérieuse difficulté rencontrée au cours du traitement était causée par l'anorexie, les nausées et vomissements dus au médicament.

Chez aucun des malades on n'a trouvé de sulfhémoglobine et dans aucun cas le taux de la méthémoglobine n'était supérieur à 5 %. Dans un cas on a observé de la confusion mentale après l'administration de 10 gr. du médicament, mais ce symptôme a disparu en l'espace de 24 heures. Chez beaucoup de malades on a observé une chute modérée du taux de l'hémoglobine et des globules rouges, mais, dans aucun cas, cette diminution n'a dépassé celle que l'on observe normalement au cours des maladies infectieuses graves.

Fort et Ferry n'ont pas constaté de phénomènes d'intoxication chez leurs malades.

Puisqu'il s'agit dans ce chapitre du DAGÉNAN lui-même, nous nous permettons d'ouvrir une parenthèse qui ne se rapporte pas aux infections pulmonaires qui font l'objet de ce travail :

Voici ce qu'a observé *Benda* : « Un de mes malades, « atteint d'une affection streptococcique de la peau, « reçoit 1 gr. 50 de sulfamide pendant 3 jours. Très rapidement, il se plaint d'une céphalée intense, de sensations vertigineuses, de nausées. Ces symptômes ayant « disparu après cessation du traitement, on prescrit au « bout d'une semaine à ce malade, la même dose de 693. « Après 3 jours de cette nouvelle médication, aucun « trouble ne s'est manifesté ».

Quant aux nombreux cas observés par *Evans* et *Gaisford*, il n'y eut pas de trouble rénal apparent aux examens classiques de l'urine ou bien aux recherches post-mortem. Aucun cas de granulopénie ne fut observé ; les numérations des globules blancs, en particulier chez les sujets traités par de grosses doses, n'ont pas montré de différence sensible avec des numérations faites chez des témoins.

Dans l'ensemble, nous voyons que les seuls accidents observés furent des nausées et des vomissements, incidents plutôt qu'accidents véritables auxquels il est possible de remédier par différents procédés que nous indiquerons avec l'étude de la posologie :

- absorption simultanée de substances aromatisées ;
- addition de bicarbonate ; utilisation de la voie parentérale.

Précisément à ce sujet, nous devons faire mention d'un accident qui nous a été rapporté oralement et qui concernait le SOLUDAGÉNAN. Accident mortel, paraît-il, qui se serait produit à la suite de l'introduction du médicament dans les espaces arachnoïdiens. Il s'agit là, signalons-le, d'une faute technique grave, car, comme nous le verrons au chapitre de la posologie, le SOLUDAGÉNAN présente une alcalinité très forte qui fait de son introduction dans le liquide C.-R. une contre-indication absolue.

CHAPITRE VI

INDICATIONS GÉNÉRALES de POSOLOGIE

La faible toxicité du produit et le peu d'accidents qu'il engendre, mais surtout l'écart considérable qui existe entre les doses toxiques et les doses curatives, permet une grande liberté.

Les recherches que nous avons exposées plus haut sur le passage du médicament dans le milieu intérieur et sa concentration aux divers moments permettent quelques remarques sur la posologie et sur le mode d'administration du médicament : il est très important de fractionner les doses et dans les cas graves de donner le médicament, même la nuit.

Il est intéressant de remarquer que la posologie couramment utilisée (3 gr. puis 2 gr. puis 1 gr. par périodes de 3 jours) permet d'obtenir, pendant les 6 premiers jours, une concentration sanguine à peu près égale sans phénomène cumulatif ni baisse trop rapide. On peut considérer que 3 jours après la fin d'une série, le médicament est totalement éliminé (tout au moins lorsqu'on ne l'a administré que pendant une période de 10 à 12 jours). Cependant, si l'on doit reprendre une nouvelle série, il est prudent de ne le faire qu'après au moins 5 jours de repos.

Enfin, dans les limites des posologies courantes, la concentration sanguine est proportionnelle à la dose, mais ce rapport diminue si l'on augmente beaucoup les doses. Il ne semble donc pas qu'il y ait un intérêt

spécial à dépasser, même dans les cas très graves, la dose de 8 gr. et il faut, en tous cas, rapidement la diminuer par la suite.

Ces remarques préliminaires étant faites, nous verrons maintenant les contre-indications, puis certaines règles générales d'emploi : enfin un schéma général de posologie au cours duquel nous ferons l'application aux variétés de pneumopathies.

CONTRE-INDICATIONS

Ce sont celles de tous les sulfamides : anémie, oligurie, tare rénale ou hépatique, hémogéno-hémophilie.

De toutes manières, et si l'on continue le traitement au-dessus de 10 jours, il est indiqué de faire un examen de sang (numération globulaire et formule sanguine).

RÈGLES GÉNÉRALES D'EMPLOI

Les sulfamides doivent être donnés à des malades observant le plus possible le repos. La surveillance médicale doit au minimum, s'exercer deux fois par semaine.

Le traitement doit toujours être :

FRACTIONNÉ : les comprimés donnés par demi ou par quart. Demander par exemple au malade de mettre sur une soucoupe le nombre de comprimés prescrit pour 24 heures. Il les prend par fragment toutes les heures ou toutes les 2 heures et doit avoir vidé la soucoupe en 24 heures.

DÉGRESSIF : de trop petites doses peuvent créer des races de germes résistants. Il y a certainement intérêt à donner d'emblée la dose efficace que l'on diminuera peu à peu.

COURT : dans les affections ordinaires, 10 jours de traitement suffisent et de cette façon, on ne risque guère d'accidents.

Pourtant, dans certains cas, il faut dépasser ce chiffre : un traitement trop rapidement arrêté dans les pneumopathies par exemple, est parfois insuffisant pour empêcher les complications de survenir ; il faut alors ne pas hésiter à continuer 20 jours sous surveillance. Celle-ci doit être précisée par le laboratoire, le cinquième jour si possible, le 12^e ou le 19^e en tous cas (état sanguin, épreuve de la phénol-sulfone-phtaléine, examen d'urine). Les traitements associés, surtout d'ordre chimique tels que sels d'or, arsenic, pyramidon, sont contre-indiqués. Ces quelques règles établies, voyons quelle sera la posologie à employer.

POSOLOGIE PROPREMENT DITE

Est-il possible de donner une posologie applicable à tous les cas traités par le DAGÉNAN ? Evidemment non. On ne saurait traiter une uréthrite blennorragique, un érysipèle, une pneumopathie grave de la même façon. Même dans le seul domaine qui nous occupe spécialement, on ne peut envisager une quantité identique de médicament pour un adulte sain qui fait une congestion pulmonaire et pour une broncho-pneumonie chez un adulte taré.

Nous nous en rapporterons pour les doses à employer à *P. Durel*. Comme lui, nous ferons la distinction entre cas ordinaires et cas graves. Comme lui, « pour simplifier l'expression de cette posologie, les doses seront « indiquées en grammes par jour, en mettant en exposant le nombre de jours pendant lequel cette dose est « maintenue ».

a) CAS ORDINAIRES : Suivant la durée et l'intensité du traitement, nous distinguerons :

Posologie I. — $3^2, 2^2, 1^2, 0,50^2$, soit 13 gr. en 8 jours.

Posologie II. — $3^3, 2^3, 1^3$, soit 18 gr. en 9 jours.

Posologie III. — $4^2, 3^2, 2^2, 1^2$, soit 20 gr. en 8 jours.

Si l'on veut traiter par exemple, une congestion pulmonaire bénigne, on peut choisir la posologie I. (Mais une congestion pulmonaire peut être grave et doit alors être traitée avec des posologies semblables à celles préconisées pour le traitement de la broncho-pneumonie.)

Si l'on veut traiter une pneumonie chez un enfant ou chez un adulte non taré, on peut choisir la posologie III, mais il est préférable de la prolonger pour administrer par exemple :

Posologie IV. — $4^2, 3^2, 2^4, 1^5$, soit 30 gr. en 14 jours.

b) CAS GRAVES : On peut considérer comme appartenant à cette catégorie les pneumopathies graves : pneumonies chez les tarés, les vieillards, ou dans certaines races, les pleurésies purulentes, les abcès du poumon, la broncho-pneumonie.

Dans ces cas, la posologie est évidemment difficile à schématiser car il faut trouver l'équilibre entre la tolérance de l'organisme, la gravité de l'infection, l'action du médicament.

De toutes façons, il sera bon de donner la dose maximum dès le début. Nous rappelons par exemple la posologie que Revers a employée dans les 24 cas dont nous avons parlé plus haut : dès le début, 8 comprimés à la fois, soit 4 gr.), puis 1 comprimé toutes les 4 heures pendant 24 heures. Le malade reçoit ainsi 14 comprimés

(7 gr. le premier jour). Si la température ne revient pas à la normale il donne encore 4 comprimés le lendemain et 2 le surlendemain, ce qui pourrait s'exprimer ainsi :

$$7 \text{ gr.}^1 - 2^1 - 1^1$$

Durel préfère les traitements de plus longue durée et estime qu'il vaut mieux consacrer 2 jours à tâter la susceptibilité du sujet et propose la

Posologie V. — $3^1, 4^1, 5^3, 4^3, 2^1, 1^3$ à 6 .

De toutes façons, quelle que soit la durée du traitement, nous pensons qu'il faut atteindre 4 gr. ou 5 gr. chez l'adulte, dès le premier jour, et 1 gr. 50 chez l'enfant.

Et ceci nous amène à parler de l'emploi du

DAGÉNAN CHEZ L'ENFANT

On peut essayer de schématiser la posologie chez l'enfant, en indiquant, comme dose moyenne de début :

1 an	0 gr. 75	à	1 gr. 50
2 ans	1 gr.	à	2 gr.
5 ans	1 gr. 50	à	3 gr.
10 ans	2 gr.	à	4 gr.

De même que chez l'adulte, il est bon, ayant donné la dose forte, dès le début, de ne pas continuer le traitement plus d'une dizaine de jours.

Le DAGÉNAN, n'ayant aucun goût, il sera très facile de le faire prendre aux enfants et aux nourrissons. On le donnera écrasé et mélangé à de la confiture ou en suspension dans un peu de lait, de jus d'orange.

Plus encore que chez l'adulte, chaque prise ne doit pas dépasser un demi-comprimé, ce qui permet d'obtenir une imprégnation continue de l'organisme, favorable à une meilleure action et à une tolérance parfaite. Pour l'enfant, comme pour l'adulte, on recommande de boire abondamment pour favoriser une bonne diurèse.

INTOLÉRANCE

Quelles que soient les précautions prises, nous avons vu précédemment que des phénomènes d'intolérance peuvent se produire. Ce sont principalement : céphalées, asthénie, mais surtout nausées et vomissements.

Comment les prévenir ?

La céphalée peut être combattue par l'aspirine ou un autre antalgique, voire un calmant par voie rectale.

Les troubles digestifs peuvent être prévenus la plupart du temps par le fractionnement des doses et en donnant du bicarbonate de soude : une pincée à chaque prise dans l'eau où le comprimé est délayé.

Malgré cela, l'intolérance peut être rebelle et on peut être amené à donner, soit la totalité, soit le complément de la dose par voie parentérale.

Ceci nous conduit à l'étude du SOLUDAGÉNAN.

SOLUDAGÉNAN

A quels genres de malades s'adresse le médicament ?

1° Aux intolérants dont nous venons de parler ;

2° Aux malades à ménager au point de vue digestif.

Les injections de SOLUDAGÉNAN, associées au traitement buccal, permettent d'atteindre la dose efficace de 693 ;

3° Aux cas graves exigeant une thérapeutique d'assaut ou un hyperdosage que la seule voie buccale ne permettrait pas d'atteindre ;

4° Signalons, en passant, qu'il s'adresse aux applications locales ;

5° Mais surtout aux formes graves avec localisations méningées, car, diffusant plus vite, il atteint plus vite les espaces méningés.

Le SOLUDAGÉNAN diffuse facilement dans tous les tissus, quelle que soit la voie d'introduction. Les indications sont les mêmes que celles du DAGÉNAN. Sa posologie, exprimée en grammes, est également la même.

Les injections intra-musculaires doivent être faites profondément ; il faut s'en priver chez les malades dont les masses musculaires fessières sont peu importantes.

La voie intra-veineuse sera employée avec précaution.

Le produit dilué à 5 % ou 10 % sera injecté lentement.

La dilution sera faite avec du sérum physiologique.

La voie intra-rachidienne, pour les raisons que nous avons dites plus haut, est proscrite. De même, on n'introduira pas le médicament par voie sous-cutanée.

DEUXIÈME PARTIE

CHAPITRE PREMIER

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Les observations qui suivent ont été recueillies en grande partie dans le service de notre Maître, M. le professeur Carrière, à l'Hôpital de la Charité, à Lille.

Sauf une seule exception (Obs. II), où nous avons employé le DAGÉNAN par la voie buccale, tous les cas ont été traités par le SOLUDAGÉNAN en injections intra-musculaires profondes. La solution utilisée est celle que l'on trouve dans le commerce et qui contient 0 gr. 33 par centimètre cube. Nous avons constamment utilisé des injections de 3 cm³ à la fois, c'est-à-dire un gramme, et nous n'avons pas dépassé deux injections, soit 2 grammes par jour.

Observation I

H... CHARLOTTE, 38 ans, ménagère.

Entre à l'hôpital le 10 janvier 1939. Depuis 3 jours la température se maintient à 40°-40°5. Il existe une dyspnée importante, une toux quinteuse provoquant le rejet d'une expectoration abondante, rouillée, muco-purulente. Il n'y a pas eu de frisson initial, ni de point de côté.

L'examen clinique montre un bloc de condensation dans le tiers inférieur du poumon droit avec souffle tubaire et bouffées de râles sous-crépitaux après la toux.

Il existe de plus, au sommet droit et dans tout le poumon gauche, quelques petits foyers de râles sous-crépitaux disséminés.

Le reste de l'examen organique est négatif.

TENSION ARTÉRIELLE : 18/14, indice 3.

POULS : 130 pulsations par minute, régulier, bien frappé.

URÉE SANGUINE : 0,28. — Les urines ne renferment ni sucre, ni albumine.

TRAITEMENT : Potion expectorante, révulsion, 10 cc. d'huile goménolée en injections. SOLUDAGÉAN : une injection de 3 cc. matin et soir.

EVOLUTION : *Le 14 janvier*, après 3 jours de traitement, la température tombe à 38°5 le matin, à 38°6 le soir.

Le 15 janvier au matin, elle atteint 37°4 et se maintient ultérieurement à la normale.

Le 17 janvier, on suspend les injections de DAGÉAN.

Le 25 janvier, la malade sort du service, complètement guérie, après une période apyrétique de dix jours.

La dose totale de DAGÉAN, administrée par voie intra-musculaire, a été de 12 grammes. La chute thermique est survenue le quatrième jour du traitement.

Observation II

L... RAYMOND, 42 ans.

Il s'agit d'un ancien bronchitique chronique qui se plaint depuis un mois d'oppression au réveil et d'inappétence marquée. Il entre à l'hôpital le 23 mars 1940. La température est irrégulière, présentant de brusques ascensions aux environs de 39 ou 40°. Son expectoration est peu abondante, aérée, muco-purulente. A l'examen clinique, on note des ronchus et des sibilants dans toute la hauteur des deux poumons, principalement au niveau des hiles.

L'examen général est par ailleurs négatif.

TENSION ARTÉRIELLE : 11/5, indice 4.

POULS : régulier, bien frappé, bat aux environs de 100 pulsations par minute.

LES URINES ne renferment ni sucre ni albumine.

Le malade reçoit comme TRAITEMENT dès son arrivée, des injections intra-musculaires de goménol (10 cc.). Potion expectorante et vin fortifiant.

EVOLUTION : dix jours après son entrée, le 3 avril 1940, on note une ascension de la température à 39°3, après une période au-dessous de 37° ayant duré cinq jours. En même temps, l'examen révèle l'existence de petits râles crépitants fins le long de la languette pulmonaire, à gauche et en avant. De nombreux râles fins à la base gauche.

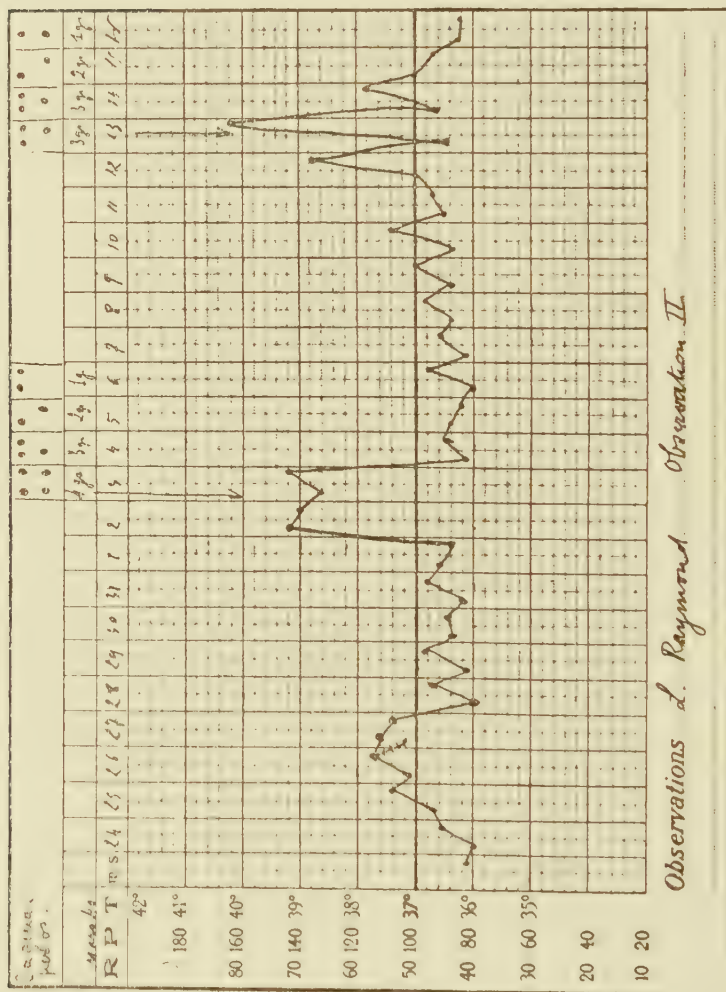
Le 3 avril, il reçoit 4 gr. de DAGÉAN *per os* ; la température reste à 39°3 le soir du même jour.

Le 4 avril, ayant reçu 3 gr. de DAGÉAN, la température tombe en dessous de 37°. On donne encore 2 gr., puis 1 gr. les jours suivants et la température reste normale.

Le 13 avril, nouvelle ascension à 40°3. Il reçoit 3 gr., puis 3 gr., 2 gr. et 1 gr. les jours suivants, et la température est devenue normale dès le troisième jour du traitement.

Le 23 avril, le malade quitte le service, guéri.

En résumé : deux poussées broncho-pneumoniques traitées :
 la 1^{re} par une dose totale de 11 gr. de médicament
 la 2^o — — — 9 gr. —
 avec une chute thermique obtenue le troisième jour du
 traitement.



Observation III

B... ERNEST.

Après un refroidissement contracté six jours auparavant et suivi de frissons et d'un point de côté accompagné de toux, le malade entre à l'hôpital le 17 janvier 1940.

Sa température est de 39°, puis, après une nuit agitée où le malade fut en proie à un délire en rapport avec ses occupations professionnelles, la température s'élève à 39°2 le 18 au matin.

L'examen clinique révèle l'existence d'un bloc broncho-pneumonique du lobe inférieur gauche, avec souffle tubaire et gros râles sous-crépitaux et crépitaux.

On note, en outre, quelques râles bulleux de petit calibre à la base droite, sans souffle ni modifications des vibrations ni de la sonorité. Les crachats sont peu abondants et non rouillés et ne contiennent pas de B. K.

L'examen général est négatif.

TENSION ARTÉRIELLE : 17/7, indice 6.

POULS : régulier, battant à 120 pulsations par minute.

LES URINES ne contiennent ni sucre ni albumine.

TRAITEMENT : Potion expectorante. Révulsion. Saignée de 250.

Huile goménolée, 20 cc., en injections intra-musculaires.

SOLUDAGÉAN : deux injections de 2 gr., l'une le matin, l'autre le soir.

EVOLUTION : *Le 22 janvier*, après quatre jours de traitement par le 693, la température qui s'était élevée à 40°6, tombe à 37°6. On continue d'injecter 1 gr. par jour sans obtenir la température normale. Au contraire, malgré ces injections, la température s'élève à nouveau pour atteindre 40°6 *le 29 janvier*. On pratique alors une injection d'électrargol de 5 cc. par jour en y adjoignant caféine, ouabaïne, strychnine.

Le 1^{er} février, après quatre jours de ce nouveau traitement, la température tombe à 37°4 le matin et 37°9 le soir. A cette date, l'expectoration est devenue franchement muco-purulente. La tension artérielle est de 13/6, indice 7. Le pouls est régulier. Les râles perçus à l'aus-

cultation sont de moins en moins nombreux. Sur les entrefaites, une ponction pleurale avait ramené du liquide purulent de la base droite. Par la suite, la température se maintient entre 37°5 et 38°8 pendant un mois, pour disparaître sans autre traitement que des injections toniques.

En résumé, la quantité de SOLUDAGÉNAN injectée a été de 24 gr. et la chute thermique obtenue le sixième jour, mais la température reprend malgré le traitement.

Observation IV

G... LÉOPOLD, 35 ans, ouvrier papetier.

Entré à l'hôpital le 24 janvier 1940, avec une température de 38°5 qui s'élèvera le lendemain jusqu'à 40°4. A la suite d'un étourdissement survenu le 21, le malade a présenté plusieurs frissons ainsi qu'une douleur constrictive du thorax, prédominant à droite. L'expectoration est devenue progressivement rouillée, en même temps que s'installait une toux pénible.

L'examen clinique permet de constater l'existence d'un bloc de condensation des 2/3 supérieurs du poumon droit. Il n'y a pas de souffles mais on entend de nombreux râles crépitants et sous-crépitanants dans la même région. On note de plus l'existence de sibilants à la base droite et dans la hauteur du poumon gauche et un petit foyer de sous-crépitanants au sommet gauche et en avant.

Le reste de l'examen est négatif.

TENSION ARTÉRIELLE : 12/7, indice 3.

LE POULS : est à 132 mais régulier et bien frappé.

LES URINES renferment des traces d'albumine, pas de sucre.

TRAITEMENT : Goménol. Spartéine. Cacodylate de Gaïcol. SOLUDAGÉNAN : 1 gr. le premier jour, 2 gr. les deux jours suivants, puis à nouveau 1 gr. pendant cinq jours.

EVOLUTION : Au bout de six jours de traitement, la température tombe en lysis à 37°5 le matin et 38° le soir, pour

remonter progressivement les jours suivants. Après une interruption du traitement le 1^{er} février, la température atteint, le 4 février, 39°9. Deux nouvelles injections de 1 gr. de SOLUDAGÉNAN obtiennent dès lors la chute complète et définitive de la température.

Le 27 février, après une longue période apyrétique durant laquelle il a fallu lutter contre une légère défaillance cardiaque, le malade sort guéri.

Observation V

R... FERNAND, 42 ans, charbonnier.

Ce malade entre dans le service le 17 janvier 1940 pour des accidents pulmonaires aigus contractés à la suite d'un refroidissement. Pris d'un point de côté violent suivi de sueurs profuses et de frissons, sa température accusait à son arrivée 41°1.

A l'examen on découvre un foyer de condensation à la partie moyenne du poumon droit, avec bouffées de sous-crépitations, audibles principalement dans le creux de l'aisselle droite. Par ailleurs, un peu partout dans les deux poumons, une respiration rude avec des sibilants, et à droite, à la partie moyenne en arrière, un léger souffle expiratoire.

En somme, foyer de congestion à la partie moyenne du poumon droit, à allure broncho-pneumonique chez un bronchitique avéré.

Un complément d'examen général ne révèle rien d'anormal.

LA TENSION ARTÉRIELLE est de 12/6, indice 4.

LE POULS bat à 100 avec une extrasystole de temps à autre, mais les bruits du cœur sont normaux ; il n'y a pas de lésions orificielles.

LES URINES ne contiennent ni sucre ni albumine.

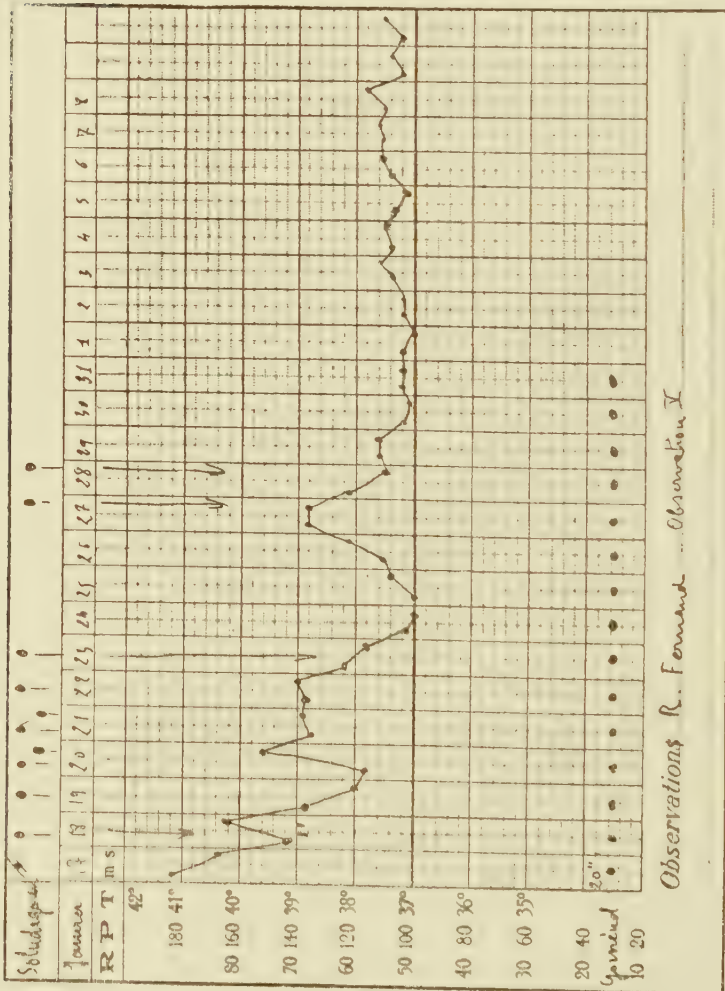
TRAITEMENT : Goménol. Spartéine. Somnifène. Potion expectorante. SOLUDAGÉNAN : une injection quotidienne de 3 cc.

EVOLUTION : Après deux jours de traitement, la température tombe à 37°9. S'élevant à nouveau, on double la dose

de SOLUDAGÉAN pendant deux jours, et la défervescence complète est obtenue en six jours.

Après trois jours de suspension du traitement, la température s'élevant à $38^{\circ}9$, on reprend le SOLUDAGÉAN dont deux injections suffisent à ramener la température à la normale et définitivement.

Le malade sort guéri le 21 février, ayant reçu 10 gr. de SOLUDAGÉAN.



Observation VI

D... EMILE, 59 ans, emballleur.

Entre d'urgence dans le service le 12 février 1940, envoyé par son médecin pour une affection pulmonaire qui dure depuis quinze jours déjà.

Il souffre depuis un mois d'un point de côté dans l'hémithorax droit et a ressenti plusieurs frissons légers.

Actuellement sa température oscille entre 38°2 et 39°9. Son point de côté a disparu. Son expectoration est rare, visqueuse et adhérente.

L'état général est très mauvais.

L'examen pulmonaire révèle l'existence de condensations dans le tiers inférieur des deux poumons, avec des ronchus et des sibilants à la partie supérieure du poumon droit, et dans toute l'étendue du poumon gauche.

Le reste de l'examen est tout à fait négatif, en particulier l'examen du système nerveux ne révèle aucune trace des deux ictus qui ont coïncidé avec le début des accidents pulmonaires.

LA TENSION ARTÉRIELLE est de 17/7, indice 4.

LES URINES ne contiennent ni sucre ni albumine.

URÉE SANGUINE : 0,435.

TRAITEMENT : Goménol (intra-musculaire), 20 cc. Solucamphre. Ouabaine. Sérum glucosé (intra-veineux). Electrargol. Oxygène sous-cutané. SOLUDAGÉNAN : deux ampoules par jour.

EVOLUTION : *Le 13*, la température remonte comme la veille à 39°5.

Le 15, elle présente son maximum le matin, prenant un type inversé.

Le 17, l'auscultation est identique dans l'ensemble, sauf l'apparition d'un souffle dans la partie inférieure du poumon droit. Le pouls est mou, mais sans irrégularité. La respiration est rude et difficile, malgré l'oxygénothérapie ; son rythme est rapide (40 respirations minute). Il existe une légère cyanose des lèvres.

Le 19, le malade meurt dans l'asphyxie progressive et la défaillance cardiaque.

La dose totale de DAGÉGAN administré par voie intra-musculaire a été de 12 gr.

Observation VII

D... ANGÈLE, 71 ans.

Cette malade entre dans le service du P^r Carrière, le 8 avril 1940, parce que depuis trois semaines elle est grippée, fait de la fièvre, toussé et crache beaucoup.

Sa température est à 38° à son arrivée mais va progressivement s'élever pour atteindre 39°8 le quatrième jour de sa présence à l'hôpital.

Au début, l'examen clinique de l'appareil respiratoire ne révèle que de la bronchite généralisée, et quelques frottements à la base droite.

Le quatrième jour, les signes se sont modifiés avec la température. A droite, on note un bloc de condensation du tiers inférieur avec des bouffées de sous-crépitations, un souffle expiratoire, de la bronchophonie, mais pas de signe du sou.

Le reste de l'examen est négatif quant à l'appareil cardiovasculaire.

LA TENSION ARTÉRIELLE est de 14/6, indice 5.

LE POULS est à 110, bien frappé et régulier.

LES URINES ne contiennent ni sucre ni albumine.

Il existe une perforation vélopalatine, non congénitale. On ne trouve d'ailleurs dans les antécédents et à l'examen, aucun signe de Σ ni héréditaire ni acquise. La réaction de Kahn est négative.

URÉE SANGUINE : 0,185.

TRAITEMENT : Goménol, 20 cc., intra-musculaire.

A partir du 11 avril, qui marque le sommet de la courbe thermique, on fait du SOLUDAGÉGAN : une ampoule de

3 cc., intra-musculaire, puis trois fois deux ampoules, puis quatre fois une seule ampoule.

Le quatrième jour, la chute thermique est déjà très accentuée et devient complète le sixième jour.

La malade a reçu une dose totale de 11 gr. de 693.

Observation VIII

M... MARIE, 43 ans.

Cette malade, atteinte de rétrécissement mitral, a déjà fait plusieurs séjours à l'hôpital pour des crises de plus en plus aiguës d'insuffisance cardiaque. Cette fois-ci, à son entrée, le 8 mai 1940, elle joint, à une dyspnée d'effort impressionnante et à des œdèmes volumineux des membres, ainsi qu'à une infiltration de tous les téguments, un épisode pulmonaire aigu, caractérisé par de la fièvre à 39°5 et des signes cliniques importants : matité hydrique aux deux tiers inférieurs gauche et bloc de condensation au tiers inférieur droit. L'auscultation révèle un « bruit de pigeonner » bilatéral avec râles de tous calibres rendant inaudibles les bruits du cœur.

LA TENSION ARTÉRIELLE est de 10/6, avec un indice faible de 1,5.

URINES : sucre = 0, albumine = 0.

POULS : oscille autour de 90.

TRAITEMENT : Ouabaine. Goménol. Digitaline, 3 fois XX gouttes.

SOLUDAGÉNAN : une ampoule par jour pendant quatre jours.

Le deuxième jour, la chute thermique est largement commencée.

Elle est complète le quatrième jour.

La malade sort guérie le 16 mai 1940.

Observation IX

T... PAULINE, 74 ans.

Entre à l'hôpital le 25 mars 1940. Depuis huit jours, elle se plaint de douleurs abdominales à type de coliques et de symptômes pulmonaires, dyspnée à type de polypnée, toux difficile et expectoration abondante. L'état général est très touché. Abattement considérable, facies vultueux et sub-ictérique. L'examen du tube digestif est négatif et le Séro-Diagnostic de Vidal est négatif au 1/50.

Par contre, à l'examen du poumon, on perçoit des râles crépitants et sous-crépitanés disséminés des deux côtés.

Le reste de l'examen montre l'existence de deux souffles cardiaques, l'un à la pointe, l'autre à la base.

Du côté du système nerveux : Babinski bilatéral.

LA TENSION ARTÉRIELLE est de 13/6, indice 5.

POULS : 60.

URÉE SANGUINE : 0,855.

URINES : ni sucre ni albumine.

En résumé, broncho-pneumonie, avec température à 38° et 39°4, chez une femme de 74 ans, qui présente une grosse atteinte de l'état général jointe à une élévation du taux de l'urée.

TRAITEMENT : Goménol. SOLUDAGÉAN : deux injections intramusculaires par jour.

EVOLUTION : Au bout du quatrième jour du traitement, la chute de la température est obtenue de façon complète et définitive, en même temps que disparaissent les symptômes pulmonaires. (Le taux d'urée est redevenu normal.)

La dose totale injectée est de 10 gr.

Observation X

D... FÉLICITÉ, 70 ans.

Entre à la Charité le 29 janvier 1940 pour une affection pulmonaire aigüe. A l'examen, on trouve une malade en proie à un mauvais état général, qui souffre, en outre, de dyspnée à type de polypnée, qui tousse et ramène une expectoration blanchâtre sans caractère. L'auscultation permet de constater un bloc de condensation dans la moitié inférieure du poumon droit avec des râles sous-crépitaux et crépitaux joints à un souffle aux deux temps perceptible surtout en D2. Dans le reste des deux poumons, des ronchus et des sibilants. Tous ces symptômes n'ont eu pour prélude ni point de côté, ni frissons.

Pour le reste de l'examen :

TENSION ARTÉRIELLE : $11 \frac{1}{2}/6$, indice 3.

POULS : entre 90 et 100.

URINES : sucre = 0, albumine = 0.

LA TEMPÉRATURE est irrégulière mais ne dépasse pas 38°.

TRAITEMENT : Goménol. Solucamphre. SOLUDAGÉNAN : une injection quotidienne de 2 gr. (6 cm³).

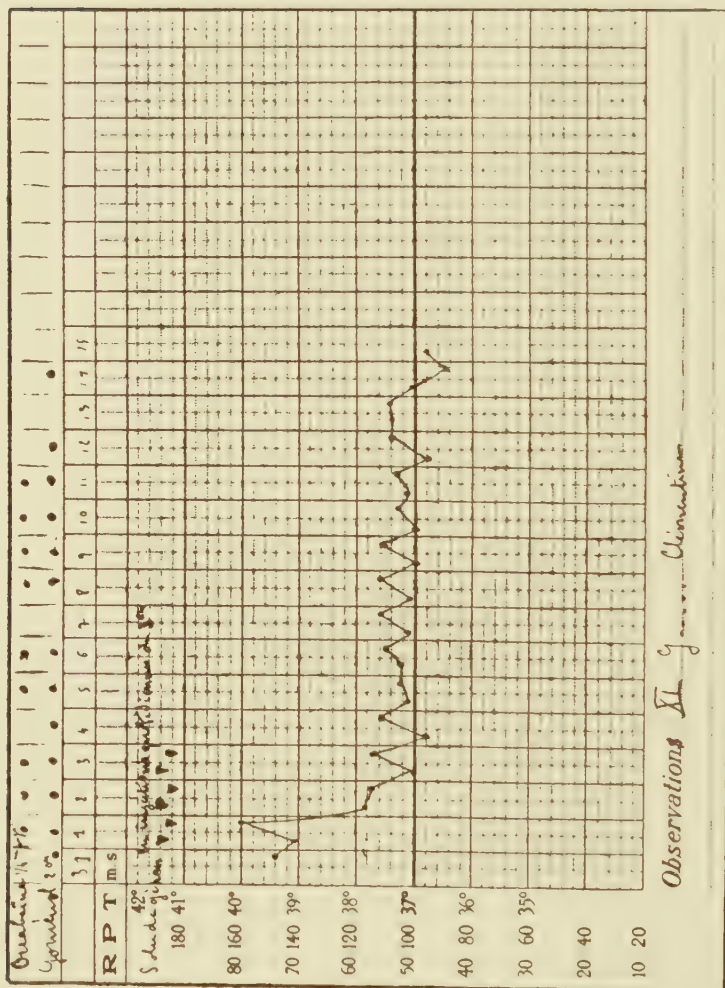
EVOLUTION : Après huit jours du traitement, la température est devenue normale, en même temps que sont disparus les symptômes pulmonaires et que l'état général s'est amélioré.

La dose totale de médicament injecté est de 16 gr.

Observation XI

G... CLÉMENTINE, 62 ans, ménagère.

Entre à l'hôpital le 31 mars 1940, présentant depuis deux jours de la fièvre et un point de côté à gauche.



rôtie. La toux ramène une expectoration mousseuse et blanchâtre.

L'auscultation révèle une respiration rude, avec de nombreux râles de bronchite. Dans le creux axillaire et sous la clavicule gauche, un foyer de râles sous-crépitaⁿts et un souffle aux deux temps de la respiration.

POULS : rapide, bien frappé, 94 par minute.

TENSION ARTÉRIELLE : 12/5, indice 7.

URINES : ni sucre, ni albumine.

TRAITEMENT : Goménol. Ouabaine. SOLUDAGÉNAN, intra-musculaire, deux ampoules de 3 cc. par jour.

Le 1^{er} avril, premier jour du traitement par le DAGÉNAN, la malade fait 40° le soir.

Le 2 avril, la température tombe en-dessous de 38°, et le 3, elle est devenue presque normale.

La dose totale de médicament injectée est de 6 gr.

La chute thermique a été obtenue le troisième jour.

Voir la courbe de température.

Observation XII

H... LOUIS, 49 ans, chaudronnier.

Entre à l'hôpital le 30 mars 1940, pour dyspnée, toux, expectoration. La température est à 39°-39°5 et le malade dit n'avoir eu ni point de côté ni frisson.

Il existe une polypnée à 44, de l'herpès labial, une expectoration muco-gommeuse très peu purulente.

Le facies est vultueux, le teint est subictérique.

A l'examen, on découvre une condensation de la moitié inférieure du poumon gauche, avec râles crépitaⁿts et sous-crépitaⁿts. Quelques râles bulleux à la moitié inférieure droite.

Le reste de l'examen est négatif.

TENSION ARTÉRIELLE : 10/5, indice 5.

URINES : Sucre = 0, albumine = 0.

POULS : 100.

TRAITEMENT : Goménol. Caféine. SOLUDAGÉNAN : deux ampoules de 3 cc. par jour.

EVOLUTION : La température tombe à 37°5 dès le deuxième jour du traitement, mais remonte progressivement jusqu'à 39°, malgré les injections de SOLUDAGÉNAN.

Le huitième jour du traitement, le 8 avril, les injections sont interrompues, mais reprises le 13, provoquant une nouvelle baisse, mais incomplète, de la température qui continue d'osciller jusqu'au 29 avril entre 37°5 et 38.

Dose totale injectée : 18 gr., soit 15 gr. à la première série et 3 gr. en trois fois pour la deuxième série.

Observation XIII

L... GEORGETTE, 46 ans.

Entre dans le service le 26 mars 1940, se plaignant d'un point de côté à la base gauche, exagéré par la toux et la respiration. Profonde atteinte de l'état général. Langue rôtie. Grosse dyspnée. L'examen pulmonaire révèle des signes de broncho-pneumonie avec foyers disséminés dans les deux poumons, mais prédominant à la base gauche. Cet épisode aigu survient chez un sujet atteint de diabète avec acidose. La quantité d'urine est de 2 litres le 29. La réaction de Legall est tous les jours positive. Il n'y a que très peu de sucre.

LA TENSION ARTÉRIELLE est de 15 $\frac{1}{2}$ /9, indice 1 $\frac{1}{2}$.

LE POULS est à 110.

TRAITEMENT : Goménol. Oxygène. Insuline. SOLUDAGÉNAN.

EVOLUTION : *Le 26*, la température est de 39°. Dès le lendemain, on fait deux injections par jour de 3 cc. de SOLUDAGÉ-NAN ; de plus, 45 unités d'insuline, en trois fois.

Le 28, la température est tombée à 38°.

Le 30, elle est au-dessous de 37°, mais les symptômes pulmonaires s'aggravent.

Le 31, la température est remontée en flèche à 40°5, la tension artérielle s'est effondrée à 5/4, indice 1/2, et la malade meurt, ayant reçu ce jour-là 75 unités d'insuline avec du sucre pour éviter les accidents, et une seule injection de DAGÉ-NAN.

La dose totale injectée a été de 9 gr.

La chute thermique obtenue au bout de quatre jours a été interrompue par une ascension brutale qui fut mortelle.

A l'autopsie, on trouve, à côté de lésions du parenchyme, un épanchement purulent de la base gauche.

Observation XIV

K... GEORGES, 6 ans.

Entre à l'hôpital de la Charité le 26 novembre 1939 au soir, pour une forte hyperthermie à 40°, apparue brusquement et durant depuis deux jours, accompagnée d'une toux quinteuse et fréquente, de vomissements alimentaires, d'une dyspnée intense.

L'examen clinique permet de mettre en évidence un bloc pulmonique de la base gauche, avec matité franche, souffle tubaire, nombreux sous-crépitaux. Il existe, de plus, quelques râles de bronchite disséminés dans les deux champs pulmonaires. Le cœur est rapide, à 140 pulsations par minute, petit, mais régulier. Les urines ne renferment ni sucre ni albumine.

TRAITEMENT : Potion (acétate d'ammoniaque, sirop de Desessart). Injections intra-musculaires d'huile goménolée. SOLUDAGÉ-NAN : 1 cc. par jour en injections intra-musculaires (0 gr. 33).

Le 28 novembre au matin, deuxième jour du traitement, la température est tombée de 40°3 la veille au soir à 38°6.

Le 28 novembre, au soir, température 38°2.

Le 29 novembre au matin : 37°5.

Le 31 novembre, on arrête les injections de DAGÉAN.

La chute thermique est complète et définitive, et le 8 décembre, l'enfant sort du service, complètement guéri.

Dans cette observation, il s'agit donc d'une pneumonie typique, dans laquelle la défervescence est survenue le quatrième jour de la maladie, et le deuxième jour du traitement par le SOLUDAGÉAN. La dose totale du produit administrée a été de 1 gr. 66 environ en cinq jours. Aucune complication ne s'est manifestée, ni du fait de la pneumonie, ni du fait du traitement.

Observation XV

F... MARCELLE, 1 an.

Entre le 22 novembre dans le service avec des symptômes tout à fait caractéristiques de broncho-pneumonie à foyers disséminés : depuis trois jours, température oscillante entre 38°5 et 39° le matin, 40°2 à 40°4 le soir ; dyspnée intense, battement des ailes du nez, cyanose du visage, toux fréquente, vomissements alimentaires.

A l'auscultation pulmonaire, on entend des râles de bronchite disséminés avec de petits foyers de sous-crépitaux. Le cœur est très rapide, petit, mais régulier.

TRAITEMENT : Huile goménolée (2 cc.) et solucamphre ; SOLUDAGÉAN : 1/4 cc. par jour en injections intramusculaires (0 gr. 08 environ).

Le 25 novembre, troisième jour de traitement, la courbe thermique s'infléchit nettement : 37°9 le matin, 38°6 le soir.

Le 26 novembre : 37°8 le matin, 38°1 le soir.

Le 27 novembre : 37°2 le matin, 37°5 le soir.

Le 28 novembre, on arrête les injections de DAGÉANAN.

Le 10 décembre, l'enfant sort du service, complètement guérie ; la température n'a présenté aucune tendance à s'élever depuis douze jours, la toux a complètement disparu, l'appétit est normal, la courbe de poids a repris une marche ascendante.

En résumé, il s'agit donc d'une broncho-pneumonie à foyers disséminés, traitée le troisième jour de son évolution par le SOLUDAGÉANAN. La chute thermique s'est amorcée le troisième jour du traitement, et la guérison a été rapide et complète. La dose totale de DAGÉANAN administrée a été de 0 gr. 48 environ, et le traitement n'a été marqué par aucun incident.

CHAPITRE II

DISCUSSION DES RÉSULTATS

Pour mieux apprécier les résultats obtenus dans les observations qui viennent d'être publiées, nous les avons groupées en un tableau récapitulatif avec le diagnostic, la dose totale, les résultats.

Voyons maintenant quels sont ces résultats.

Dans l'ensemble, ils ne font qu'ajouter aux succès publiés par les auteurs dont nous avons parlé. Sur 15 cas traités, 2 malades seulement sont morts. Encore convient-il de préciser qu'il s'agissait de cas particulièrement défavorables.

Dans le premier cas, il s'agissait (obs. VI), d'une broncho-pneumonie sévère, observée par nous lorsque la maladie était déjà avancée. Notre malade avait traîné pendant 15 jours avant d'être traité à l'hôpital, et son état général était très mauvais. Dans ces conditions, il est facile de comprendre pourquoi l'évolution s'est poursuivie vers l'aggravation pulmonaire et la défaillance cardiaque, sans que le traitement chimiothérapique ait eu quelque influence.

Dans le deuxième cas (Obs. XIII), il s'agissait d'une broncho-pneumonie grave, sur un terrain défavorable. Cette malade était diabétique avec de l'acidose. Pendant 5 jours elle a reçu 2 injections de 3 cc. de SOLUDAGÉNAN en même temps que du goménol et de l'insuline. Au 4^e jour du traitement la température était devenue tout

à fait normale. Ce n'est qu'au 5^e jour qu'une nouvelle ascension thermique brutale s'est manifestée (40°5) en même temps que la tension artérielle s'effondrait.

Dans ce deuxième cas, à l'encontre du précédent, la température avait obéi au traitement chimiothérapique. La très forte température qui se révéla le jour du décès est suffisamment expliquée par la pleurésie purulente découverte à l'autopsie, jointe à la tare organique dont nous avons parlé. Peut-être pourrait-on nous objecter que la dose de DAGÉNAV injectée était insuffisante pour lutter contre une infection aussi importante (2 gr. par jour en 2 fois), et à empêcher l'apparition de complications. C'est un fait que la plupart des auteurs ont employé jusqu'ici des doses plus considérables de médicament. Nous pouvons cependant répondre à notre tour que nous avions en face de nous un sujet déjà intoxiqué du fait de son diabète acidotique. Il paraissait donc opportun de n'ajouter qu'avec prudence à cet organisme de nouvelles doses de corps toxiques d'origine étrangère.

Si nous envisageons la question de la date où s'est produite la chute thermique dans les 13 cas de guérison, comme nos prédécesseurs, nous observons une grosse diminution de la période fébrile. Toutefois, et c'est là un fait important, en aucun cas nous n'avons observé de ces chutes brusques et définitives de la température en 24 heures ou 48 heures. La plupart du temps, la défervescence ne s'est produite que progressivement, en lysis, pour ne devenir complète que le 4^e jour en moyenne.

Nous croyons pouvoir donner à ce fait deux explications.

D'abord, la dose de médicament a été inférieure à celle employée par nos devanciers (à noter qu'il ne nous était pas permis d'employer des doses identiques aux

leurs, étant donné que nous utilisions la voie intra-musculaire, plus brutale, tandis qu'ils avaient utilisé la voie buccale).

Dans toutes ces observations (sauf celle où nous avons donné le médicament *per os*) nous n'avons pas dépassé la dose quotidienne de 2 gr. en injections de 3 cc. = 1 gr.

Nous voyons l'autre explication dans la nature des pneumopathies que nous avons eues à traiter.

Les observations des auteurs dont nous avons consigné ici les résultats étaient pour la plupart des pneumonies franches ; on sait combien cette maladie est sujette aux défervescences brusques, soit qu'elle arrive au 9^e jour de la maladie, soit que l'évolution soit écourtée par une défervescence plus précoce, mais aussi brusque de la température. C'est qu'il s'agit d'une maladie cyclique.

De fait, la seule pneumonie franche que nous rapportons, a obéi au traitement au bout de 48 heures, au 4^e jour de la maladie.

Il s'agissait d'un enfant de 6 ans qui n'avait pourtant reçu que 0 gr. 33 par jour (Observation XIV).

Les autres malades étaient atteints de broncho-pneumonies ou de congestions pulmonaires compliquées dont la gravité est autre, et dont l'évolution est différente de celle de la pneumonie. 3 fois la chute thermique se produisit le 3^e jour ; 3 fois le 4^e jour ; 2 fois le 5^e jour, 3 fois le 6^e jour. Une seule fois, elle se produisit le 15^e jour seulement ; mais il s'agissait d'une broncho-pneumonie avec épanchement, compliquée en outre d'une phlébite double, chez un alcoolique avéré.

L'âge ne nous a paru avoir aucune influence sur l'efficacité du traitement. C'est chez deux adultes, l'un taré, l'autre traité trop tardivement, que l'exitus s'est produit.

NUMÉRO DE L'OBSERVATION	DIAGNOSTIC	AGE	DOSE TOTALE ADMINISTRÉE	RÉSULTAT	EVOLUTION ULTÉRIEURE ET COMPLICATIONS
I. H..... Charlotte	Broncho-pneumonie pseudo-lobaire.	38 ans	12 gr. (I.-M.)	Chute thermi- que le 4 ^e jour du traitement.	Guérison.
II. L..... Raymond	Bronchite avec pous- sées broncho-pneumo- niques.	42 ans	10 gr. (per os)	Chute thermi- que le 3 ^e jour.	Rechute après 7 jours d'apyrexie jugulée en 3 jours par le même traitement. Guérison.
III. Br..... Ernest	Broncho-pneumonie avec épanchement chez un alcoolique.	44 ans	16 gr. (I.-M.)	Chute thermi- que le 15 ^e jour.	Déferescence incomplète. Epanchement persistant. Phlébite double. — Guérison après deux mois environ.
IV. Gr..... Léopold	Broncho-pneumonie. Bloc de la base droite avec foyer gauche sous- claviculaire.	35 ans	10 gr. (I.-M.)	Chute en lysis du 2 ^e au 6 ^e jour.	Déferescence incomplète. La température remonte et atteint 40° après abandon de 2 jours du traitement. Deux nouvelles injections procurent l'apyrexie définitive. — Gué- rison.

NUMÉRO DE L'OBSERVATION	DIAGNOSTIC	AGE	DOSE TOTALE ADMINISTRÉE	RÉSULTAT	EVOLUTION ULTÉRIEURE ET COMPLICATIONS
V. R..... Fernand	Broncho-pneumonie chez un bronchitique avéré.	42 ans	8 gr. (I.-M.) puis 2 gr.	Chute en lysis complète le 6 ^e jour.	Malgré une apyrexie com- plète : rechute, jugulée en 2 jours par 2 injections de 3 cc. à 24 heures d'inter- valle. — Guérison.
VI. D..... Emile	Broncho-pneumonie.	59 ans	12 gr. (I.-M.)	Décédé le 6 ^e jour du traite- ment.	
VII. D..... Angèle	Congestion pulmo- naire avec bronchite généralisée.	71 ans	9 gr. (I.-M.)	Chute progres- sive de la tem- pérature. Apy- rexie le 5 ^e jour.	Guérison.
VIII. M..... Marie	Congestion pulmo- naire avec bronchite chez une grande asys- tolique.	44 ans	4 gr. (I.-M.)	Chute thermi- que complète le 4 ^e jour du trai- tement.	Guérison.

NUMÉRO DE L'OBSERVATION	DIAGNOSTIC	AGE	DOSE TOTALE ADMINISTRÉE	RÉSULTAT	EVOLUTION ULTÉRIEURE ET COMPLICATIONS
IX. T.... Pauline	Broncho-pneumonie avec azotémie passa- gère.	74 ans	10 gr. (I.-M.)	Chute thermi- que le 4 ^e jour.	Guérison.
X. D.... Félicité	Congestion pulmo- naire avec bronchite.	70 ans	16 gr. (I.-M.) 2 injections quotidiennes de 1 gr.	Apyrexie au bout de 8 jours de traitement.	Guérison. — Disparition des symptômes pulmonaires, mais reprise d'un léger état subfébrile malgré l'excellent état général.
XI. G.... Clémentine	Broncho-pneumonie à foyer pseudo-lobaire.	62 ans	6 gr. (I.-M.) 2 injections par jour pen- dant 3 jours.	Chute thermi- que le 3 ^e jour.	Guérison.
XII. H.... Louis	Congestion pulmo- naire.	49 ans	15 gr. (I.-M.) puis 3 gr. en 3 fois.	Chute thermi- que incomplète le 2 ^e jour.	Après 48 heures, la tem- pérature s'élève progressive- ment malgré le traitement qui est interrompu le 8 ^e jour. — Ascension plus rapide de la température. — 3 nou- velles injections. — Défer- vescence lente et incomplète.

NUMÉRO DE L'OBSERVATION	DIAGNOSTIC	AGE	DOSE TOTALE ADMINISTRÉE	RÉSULTAT	ÉVOLUTION ULTÉRIEURE ET COMPLICATIONS
XIII. L..... Georgette	Broncho-pneumonie avec pleurésie puru- lente chez une diabé- tique.	46 ans	9 gr. (I.-M.)	Mort le 5 ^e jour du traitement.	
XIV. K..... Georges	Pneumonie typique avec bronchite.	6 ans	1 gr. 66 en 5 jours (I.-M.) 0,33 = 1 cc. par jour.	Chute thermi- que le 4 ^e jour de la maladie, le 2 ^e jour du traitement.	Guérison sans complica- tions.
XV. F..... Marcelle	Broncho-pneumonie à foyers disséminés.	1 an	1/4 dccc. par jour en I.M. soit 0,9-0,8 dose totale : 0,48.	Chute thermi- que amorcée le 3 ^e jour du trai- tement.	Guérison sans incidents.

Les 2 vieillards et les 2 enfants, dont nous avons rapporté les observations, ont guéri sans complications.

Il nous reste à traiter de la question des accidents.

N'ayant, en aucun cas, poursuivi le traitement au delà de 8 jours, et n'ayant jamais dépassé la dose de 2 gr. par jour, nous n'avons pas jugé utile de pratiquer des numérations globulaires, ni des recherches de méthémoglobine, ni de sulfhémoglobine. Ayant utilisé la voie intra-musculaire, nous n'avons même pas eu à déplorer les accidents digestifs dont il est parlé plus haut.

Nous n'avons observé ni céphalées, ni éruption d'aucune sorte.

Au total, aucun accident ni incident ne s'est produit au cours du traitement .

CONCLUSIONS

I. — Nous avons étudié dans ce travail l'action d'un dérivé sulfamidé de découverte récente, l' α (para-amino-benzène-sulfamido pyridine), désigné également sous le nom de 693 ou de DAGÉNAV, dans le traitement d'un certain nombre d'affections pulmonaires aiguës de l'enfant, de l'adulte et du vieillard.

II. — Il résulte des recherches expérimentales résumées au début de notre ouvrage, que ce produit est remarquable par la polyvalence de son action antimicrobienne et par la faiblesse de sa toxicité aux doses thérapeutiques.

III. — Sur les 15 observations personnelles que nous rapportons, 13 malades ont guéri. Les deux morts se rapportent, l'une à un cas de broncho-pneumonie grave traitée au 15^e jour seulement de son évolution, l'autre à un autre cas de broncho-pneumonie chez une femme atteinte d'un diabète acidotique.

IV. — Dans les cas de guérison, la courbe thermique a obéi en général aussitôt à la médication. Une chute en lysis s'est produite et la défervescence est devenue complète en moyenne au 4^e jour de traitement. L'amélioration du pouls, de l'état général et des signes physiques étaient contemporains de la chute thermique.

V. — Dans 14 observations sur 15, nous avons utilisé la voie parentérale (SOLUDAGÉAN) sans dépasser la dose de 2 grammes de produit par jour, en injections intramusculaires. Cette dose s'est montrée suffisante et nous n'avons observé aucun incident dans la conduite de ce traitement.

VI. — Le SOLUDAGÉAN s'est montré également actif chez l'enfant, l'adulte et le vieillard. Les résultats rapides et décisifs de son action, son inocuité complète aux doses thérapeutiques en font indiscutablement un traitement de haute valeur des affections pulmonaires aiguës. Dans l'état actuel de la thérapeutique, il nous semble que nul médecin ne peut ignorer l'intérêt de cet agent.



BIBLIOGRAPHIE

- La chimiothérapie bactérienne par les dérivés organiques soufrés*, par R. FABRE. — Journal de Pharmacie et de Chimie, 1^{er} et 16 mars 1939.
- Traitement des broncho-pneumonies par le 693*, par BAILLET et GRANGE. — Union médicale du Nord-Est, n° 7, juillet 1939.
- Chimiothérapie antimicrobienne par les dérivés des sulfamidés*. — Cours du Professeur NITTI.
- Le traitement chimiothérapique de la Pneumonie*. — Relation de trois cas personnels guéris par le corps 693, par les Docteurs DECOULX et PATURIAUX. — Bruxelles-Médical, n° 33, p. 1022.
- Emploi intra-veineux de la sulfapyridine sodique*, par MARSHALL et LONG. — The Journal American-Med. Assoc., n° 17, V. 112, 29 avril 1939.
- L'emploi chimique de la sulfanilamide et de la sulfapyride*, par PERRIN et LONG. — Europe médicale, 25 mai 1939.
- Treatment of Pneumonia with 2 (p.-amino-benzène sulphonamido pyridine)*, par EVANS et GAISFORD. — The Lancet, 2 juillet 1938.
- Septicémie pneumococcique mortelle*. — Essai de traitement par l' α para-amino-phenyl sulfamido pyridine à très fortes doses ; déglobulisation massive consécutive. — Bull. Mem. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 13 mars 1939.
- Agranulocytose mortelle après administration de 693 à doses modérées*, par TRANCK, ARNOUS. — Bull. Mem. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris, 10 avril 1939.
- Severe Skin and general reaction following administration of M et B 693 and exposure to ultra-violet light*. — Brit. M. J. I., March 18, 1939.
- Angine agranulocytiqque consécutive à l'administration de M et B 693*. — The Lancet, 17 décembre 1938.
- A propos de l'action de la sulfamidopyridine (693) sur le pneumocoque*, par R. BENDA. — Bull. Soc. Méd. des Hôp. de Paris, n° 28/31, novembre 38.
- La Pneumonie des Noirs traitée par le 693*, par FORT, FERRY et BERGER. — Maroc médical, mars 1939.
- Traitement de la Pneumonie pneumococcique par le p. amino-benzène sulfamido pyridine*, par MEAKINS et HANSON. — The Can. Med. Assoc. Journal, vol. 40, n° 4, avril 1939.

- The Treatment of pneumococcal pneumonia with Dagenan*, par GRAHAM, WARNER, DAUPHINÉE et DICKSON. — The Can. Méd. Assoc. Journal, Vol. 40, n° 4, avril 1939.
- Dagenantoediening bij. pneumonie, broncho-pneumonie, ernstige-griep en andere infecties*, p. Dr F.-E. REVERS. — Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, n° 17, 20 avril 1939.
- De Behandeling van pneumoniscen en andere pneumococcia andæmingen met sulfamidopyridine* (693 Dagenan), par HULST et JORDAN. — Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde, 8 avril 1939.
- De chemiotherapie der croupeuze pneumonie met sulfapyridine* (Dagenan), par J. W. R. EVERSE. — Neder Geneeskundig Tijdschrift voor Nederlansch Indie, n° 28, 11 juillet 1939.
- Posologie des sulfamidés*, par DUREL, médecin de Saint-Lazare.
- La chimiothérapie des infections pneumococciques et autres*, par WHITBY. — The Lancet, 28 mai 1938.
- The toxicity of 2 (p-amino-benzen sulphonamido pyridine)*, par R. WIEN. — Quarterly J. of Ph. and Pharmacology, vol. II, n° 2, 1938.
- Passage dans le Sang, le liquide C. R. et les Urines du 693*, par DUREL, HALPERN. — Presse Médicale, 10 juin 1939.
- Le traitement de la Pneumonie par le 693, avec ou sans sérum spécifique*, par DON LUXTON. — The Lancet, 17 février 1940.
- Traitement de la Pneumonie par la sulfapyridine, 122 malades traités par le médicament seul*. — ALESSANDRI, ARMINJO, etc. — P. M., n° 68/69, septembre 1940.
-

TABLE des MATIÈRES

	Pages
AVANT-PROPOS	I
<u>Première Partie</u>	
CH. I ^{er} . — HISTORIQUE	3
CH. II. — CHIMIE DU PRODUIT.....	5
Réactifs	9
CH. III. — EXPÉRIMENTATION.	
I. — Toxicité	11
II. — Passage du 693 dans le sang, le liquide céphalo-rachidien et les urines....	14
III. — Infection expérimentale.....	19
CH. IV. — RÉSULTATS CLINIQUES ANTÉRIEURS.....	23
CH. V. — LES ACCIDENTS	35
CH. VI. — INDICATIONS GÉNÉRALES DE POSOLOGIE.....	41
Contre-indications	42
Règles générales d'emploi.....	42
Posologie proprement dite.....	43
Le DAGÉNAN chez l'Enfant.....	45
Intolérance	46
SOLUDAGÉNAN	46

<u>Deuxième Partie</u>	Pages
CH. I ^{er} . — OBSERVATIONS PERSONNELLES	49
Observation I	50
Observation II	51
Observation III	53
Observation IV	54
Observation V	55
Observation VI	57
Observation VII	58
Observation VIII	59
Observation IX	60
Observation X	61
Observation XI	62
Observation XII	63
Observation XIII	64
Observation XIV	65
Observation XV	66
CH. II. — DISCUSSION DES RÉSULTATS	69
CONCLUSION	79
BIBLIOGRAPHIE	83



